

# Initial assessment of tolerance and efficacy of local extracranial radiosurgery in patients with primary and metastasizing liver tumors

## Wstępna ocena tolerancji i skuteczności miejscowej pozaczaszkowej radiochirurgii u chorych z guzami przerzutowymi i pierwotnymi wątroby

© ONKOLOGIA I RADIOTERAPIA 2 (2) 2007

Original article/Artykuł oryginalny

BOŻENA JOCHYMEK<sup>1</sup>, ALEKSANDRA GRZĄDZIEL<sup>2</sup>, HUBERT URBAŃCZYK<sup>1</sup>, ROLAND KULIG<sup>2</sup>, MARCIN MATUSZEWSKI<sup>2</sup>, EDYTA WOLNY<sup>1</sup>, LESZEK MISZCZYK<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Bogusław Maciejewski

<sup>2</sup> Zakład Planowania Leczenia, Centrum Onkologii, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Kierownik Zakładu: doc. dr hab. n. fiz. Krzysztof Ślosarek

Address for correspondence/Adres do korespondencji:

Bożena Jochymek

Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44-100 Gliwice, Poland

tel.: 0-607 733 197, 0-32 278 80 01; e-mail: bdjo13@poczta.onet.pl

### Statistic/Statystyka

Word count/Liczba słów 2730/2132

Tables/Tabele 2

Figures/Ryciny 6

References/Piśmiennictwo 11

Received: 22.08.2007

Accepted: 14.09.2007

Published: 15.10.2007

### Summary

**Introduction:** Surgical resection and chemotherapy is a standard therapeutic modality for patients with hepatic tumors. However many patients are medically unfit for such kind of treatment. Extracranial stereotactic radiosurgery can become a new therapeutic option for this patients.

**Purpose:** Evaluation of tumor response and treatment tolerance of extracranial stereotactic radiosurgery of hepatic tumors patients.

**Material and method:** Material comprised of 29 patients (14 women and 15 men) aged 40-80 years (mean 62) with 47 hepatic metastases and 2 hepatic primary tumors which were treated using extracranial stereotactic radiosurgery. Total doses varied from 6 Gy to 36 Gy and were delivered using 5 to 10 beams. Volumes of tumors varied from 0.8 to 179.4 cc. In 16 cases extra cranial stereotactic radiosurgery with respiratory gating were used.

In 41 cases tumors were irradiated using single dose varied from 6 Gy to 15 Gy. In 8 cases patients were irradiated three times with fraction dose of 12 Gy to the total dose of 36 Gy in overall treatment time of 15 days. Because of relatively short follow up period only treatment toxicity and tumor response (changes of tumor dimensions) were evaluated.

**Results:** The therapy was performed with no significant adverse symptoms. Vomits were observed in one case (patient with primary liver tumor - volume 116 cm<sup>3</sup>).

8 tumors decreased after radiosurgery without gating and 10 tumors progressed after the treatment, 15 tumors were lost from follow up.

6 tumors decreased after gated radiosurgery and no tumors progressed after this treatment. 10 tumors treated with gating are before the first control examination.

**Conclusion:** Stereotactic irradiation of hepatic metastases could be a valuable, non-invasive palliative treatment modality with slight acute toxicity and acceptable local effectiveness, for patient with hepatic tumors, who are not suitable for surgery and/or chemotherapy.

Effectiveness of radiosurgery with gating could be better than radiosurgery alone but is more time-consuming.

Based on our initiated experience the role of extracranial stereotactic radiotherapy should be investigated.

**Key words:** stereotactic radiotherapy, extracranial radiosurgery, respiratory gating.

**Streszczenie**

Wstęp: Chirurgia i chemioterapia są standardowymi metodami leczenia przerzutów do wątroby. Wielu pacjentów ze względów medycznych nie kwalifikuje się do tego typu terapii. Pozaczaszkowa stereotaktyczna radiochirurgia może być alternatywną opcją terapeutyczną dla tych chorych.

Cel: Ocena odpowiedzi guza i tolerancji leczenia pozaczaszkowej stereotaktycznej radiochirurgii u pacjentów z guzami nowotworowymi wątroby.

Materiał i metoda: Przeanalizowano leczenie 29 pacjentów (14 kobiet i 15 mężczyzn), w wieku od 40-80 lat (średnia 62). Napromieniano 47 przerzutów do wątroby i 2 guzy pierwotne przy pomocy stereotaktycznej radioterapii. Dawka całkowita mieściła się w zakresie od 6 Gy do 36 Gy i była dostarczona przy pomocy od 5 do 10 wiązek. Objętość guzów zawierała się w przedziale od 0,8 do 179,4 cm<sup>3</sup>. W 16 przypadkach pozaczaszkowa radiochirurgia była przeprowadzona z bramkowaniem oddechowym. W 41 przypadkach guzy napromieniane były pojedynczą dawką od 6 Gy do 15 Gy. 8 guzów napromieniano podając 3 frakcje po 12 Gy do dawki całkowitej 36 Gy w czasie 15 dni. Ze względu na krótki okres obserwacji oceniano tylko tolerancję i odpowiedź guza (zmianę wymiarów).

Wyniki: Terapia przeprowadzona została bez żadnych poważnych ubocznych efektów. Tylko w jednym przypadku (u pacjenta z pierwotnym guzem wątroby o objętości 116 cm<sup>3</sup>) zaobserwowano silne wymioty. 8 guzów zmniejszyło się po radiochirurgii a 10 zwiększyło, 15 utracono z kontroli. Po radioterapii z bramkowaniem oddechowym wiązki promieniowania 6 guzów zmniejszyło się, a żaden nie uległ progresji. Wymiary 10 guzów po radioterapii z bramkowaniem będą ocenione podczas kontroli.

Wnioski: Stereotaktyczna radioterapia przerzutów do wątroby może być wartościową i bezpieczną metodą paliatywnego leczenia chorych z guzami wątroby, zdyskwalifikowanych z leczenia chirurgicznego i systemowego.

Skuteczność radiochirurgii z bramkowaniem oddechowym wiązki promieniowania wydaje się lepsza ale radioterapia taka wymaga ona znacznie dłuższego czasu w celu przygotowania i przeprowadzenia leczenia.

Ostateczna ocena skuteczności i tolerancji pozaczaszkowej radiochirurgii w leczeniu guzów wątroby wymaga dalszego badania.

**Słowa kluczowe:** radioterapia stereotaktyczna, pozaczaszkowa radiochirurgia, bramkowanie oddechowe.

## INTRODUCTION

Malignant tumors, even though they are rare disorders, continue to be one of the most frequent cause of death. The prevalence of tumors in various populations is on the order of 1000 to 4000 new cases annually per 1 million inhabitants [1]. Metastasizing and primary liver tumors constitute a significant percentage. Due to the anatomy of the vascular system the liver is among the organs most in danger of metastasis. In malignant tumors metastases more often localize only to the lungs. The liver is one of the organs, to which digestive tract tumors most frequently metastasize. Such metastasis less often originate from breast cancers, tumors of the female reproductive organs or urinary tract tumors. Liver metastasis are 30-fold more likely to occur than primary tumors of this organ. In autopsies, the frequency of liver metastasis in patients who died of cancer reach 40% [2]. This presents the seriousness and widespread scale of the problem. Appearance of metastases in the liver is a very bad prognosis factor and practically eliminates the possibility of curing the patient. Only about 5.7% of patients with multiple liver metastasis and about 60% with single metastasis survive a single year from their diagnosis [3]. Nonetheless, many attempts continue to be made to treat these patients. The standard method of liver metastasis therapy is surgery as well as chemotherapy. Majority of the patients do not qualify for this type of treatment for reasons of their age, concomitant diseases or tumor localization. Therefore, other, innovative methods of therapy are continuously researched. Among them is intra-arterial chemotherapy, which allows to obtain a high level of the drug within the tumor tissue, emolization of the hepatic artery, percutaneous microwave coagulation, metastasis alcoholization, radioimmunotherapy with microspheres containing Itr associated with carcinoembryonal antigen (CEA) antibodies, laser interstitial thermotherapy (LITT), as well as teletherapy [4, 5]. Due to a significant degree of complexity, high cost, low availability, several technical limitations as well as inconvenience to the patient of the above mentioned methods extracranial radiosurgery may be an alternative. It is one of the most modern and, at the same time, most complex radiotherapy techniques.

Stereotactic radiotherapy has evolved after 1975, when for the first time, at the Karolinska Hospital, using Gama Knife devices, photon radiation beams were precisely focused to stereotactically irradiate brain metastasis.

A high percentage of local cures as well as a good tolerance of this treatment lead to the use of this form of therapy for extracranially localized tumors.

Stereotactic radiosurgery is based on administration of a high dose of radiation over a small area during a single therapeutic session. Development of a sharp dose gradient between the tumor and non-cancerous tissue allows to spare the healthy tissue.

## WSTĘP

Nowotwory złośliwe, pomimo że należą do rzadko występujących chorób, są jednak jedną z najczęstszych przyczyn zgonów. Częstość występowania chorób nowotworowych w różnych populacjach wynosi 1000 do 4000 nowych przypadków rocznie na 1 milion mieszkańców [1]. Niemalże ich odsetek stanowią raki przerzutowe i pierwotne wątroby. Ze względu na anatomie układu naczyniowego wątroba zalicza się do najbardziej zagrożonych przerzutami organów. W chorobach nowotworowych o złośliwym charakterze przerzuty częściej lokalizują się tylko w płucach. Wątroba jest jednym z narządów, do którego najczęściej przerzucają raki przewodu pokarmowego. Rzadziej ich źródłem jest rak piersi, raki narządów płciowych żeńskich, rak płuca oraz raki dróg moczowych. Przerzuty do wątroby występują 30 krotnie częściej aniżeli raki tego narządu. W badaniach autopsyjnych częstość występowania przerzutów w wątrobie u chorych zmarłych na raka sięga około 40% [2]. Daje to obraz wagi i powszechności tego problemu. Pojawienie się przerzutów w wątrobie jest bardzo złym czynnikiem rokowniczymi i praktycznie zamyka możliwość wyleczenia chorego. Rok od momentu ich rozpoznania przeżywa 5,7% chorych w przypadku rozsiewu mnogiego, około 60% w przypadku zmiany pojedynczej [3]. Niemniej ciągle podejmowane są liczne próby leczenia tych chorych. Standardową metodą leczenia przerzutów do wątroby jest chirurgia oraz chemioterapia. Większość chorych, ze względu na wiek, schorzenia współistniejące lub lokalizację guza nie kwalifikuje się do tego typu leczenia. Dlatego wciąż poszukuje się innych, nowych metod terapii. Zaliczyć do nich można dotętniczą chemioterapię pozwalającą na uzyskanie wysokiego stężenia leku w tkance nowotworowej, embolizację tętnicy wątrobowej, przezskórną koagulację mikrofalami, alkoholizację przerzutów, radioimmunoterapię mikrosferami zawierającymi Itr połączonemu z przeciwciałami przeciwko antygenowi rakowopłodowemu (CEA), laserową, śródmiąższową termoterapię oraz teleterapię [4, 5]. Z uwagi na znaczny stopień skomplikowania, koszt, małą dostępność, szereg ograniczeń technicznych oraz uciążliwość dla chorego wspomnianych metod leczenia alternatywą dla tych chorych może być pozaczaszkowa radiochirurgia. Jest ona jedną z najnowocześniejszych i jednocześnie najbardziej skomplikowanych technik radioterapii.

Radioterapia stereotaktyczna rozwinęła się po 1975 r. gdy po raz pierwszy w Karolinska Hospital, przy pomocy urządzeń typu Gama Knife precyzyjnie zogniskowano wiązki promieniowania fotonowego i rozpoczęto napromieniać stereotaktycznie przerzuty do mózgu.

Wysoki odsetek wyleczeń miejscowych oraz dobra tolerancja tego leczenia spowodowały, że zaczęto stosować tę formę leczenia dla guzów położonych pozaczaszkowo.

Radiochirurgia stereotaktyczna polega na podaniu wysokiej dawki promieniowania w trakcie pojedynczego seansu terapeutycznego na niewielki obszar. Dzięki uzyskaniu ostrego gradientu dawki pomiędzy guzem

Based on a three-dimensional treatment planning system the shape as well as the course of several non-coplanar radiation beams are modeled so that the attained dose distribution within the target area is as favourable as possible. Dose distribution should ensure uniformity of the administered dose within the target area and exclusion of healthy tissue from the range of high dose irradiation. When using the IMRT techniques the radiation dose in the range of the tumor can be heterogenous, which allows to obtain a very favorable dose distribution in the area of the critical organs, impossible to obtain using conventional three-dimensional conformal techniques.

When irradiating extracranial tumors (lung and liver) breathing movements are a significant problem.

Breathing movements at the target area cause a relatively significant healthy tissue margin to become included into the irradiation volume. Respiratory gating i.e. automatic shut-down of radiation beam during a certain phase of the breathing cycle, is a tool enabling a minimalization of this problem.

Stereotactic radiotherapy with respiratory gating (its planning and performance considers not only the 3-dimensional parameters of the tumor – 3D – but also its mobility during irradiation) is often described in literature as 4-dimensional radiotherapy (4D).

## METHOD

The Oncology Center in Gliwice performs the irradiation of liver metastasis using independent extracranial radiosurgery and stereotactic radiotherapy with respiratory gating. Stereotactic radiotherapy with respiratory gating requires a longer amount of time for administering the planned radiation dose compared to conventional treatment because the radiation is switched on only at a selected phase of the respiratory cycle. For that reason the patient preparing for the treatment must be of a satisfactory general health status and his/her clinical situation should raise hopes that a local cure will lead to a life extension for the patient [6].

The fundamental element of the therapy is the reproducibility of the patient's positioning, both during the preparatory procedures as well as during the treatment session itself. At our center, special mattresses are used, which adapt to the anatomical condition of the patient through a vacuum pump-generated subatmospheric pressure. This limits the patient's ability to move during the irradiation process.

In the case of an independent extracranial radiosurgery (without the gating), after the patient is stabilized on the vacuum mattress, tephlophone topographic indicators are placed on the patient's skin (at sites of relatively small breathing mobility) (Fig.1.). Their placement during the therapy is subjected to control and assessment by a system of infrared cameras [7].

nowotworowym i tkanką zdrową pozwala ona na jej zaoszczędzenie.

W oparciu o trójwymiarowy system planowania leczenia modeluje się kształt i przebieg kilku lub kilkunastu niekoplanarnych wiązek promieniowania, tak aby uzyskany rozkład izodozowy w obrębie obszaru tarczowego był jak najbardziej korzystny. Rozkład izodozowy powinien zapewnić jednorodność podanej dawki w obszarze tarczowym i wyłączenie zdrowych tkanek z objętości napromienianych wysoką dawką. Przy stosowaniu technik IMRT dopuszczalna jest niejednorodność dawki promieniowania w obrębie guza, co ułatwia uzyskanie bardzo korzystnego rozkładu dawki promieniowania w obszarze narządów krytycznych, niemożliwego do uzyskania przy zastosowaniu konwencjonalnych trójwymiarowych technik konformalnych.

W napromienianiu guzów położonych pozaczaszkowo (płuc i wątroby) bardzo istotnym problemem jest ruchomość oddechowa.

Ruchomość oddechowa obszaru tarczowego jest przyczyną włączenia do objętości napromienianej stosunkowo szerokiego marginesu tkanki zdrowej. Bramkowanie oddechowe (respiratory gating) tj. automatyczne wyłączenie wiązki promieniowania w określonej fazie cyklu oddechowego jest narzędziem umożliwiającym minimalizację tego problemu .

Radioterapia stereotaktyczna z bramkowaniem oddechowym, której planowanie i realizacja uwzględnia nie tylko 3 wymiary przestrzenne guza (3D), lecz również jego ruchomość w trakcie napromieniania, określana jest często w piśmiennictwie jako radioterapia czterowymiarowa (4D).

## METODA

W Centrum Onkologii w Gliwicach napromienianie przetrzutów do wątroby przeprowadza się przy użyciu samodzielnej radiochirurgii pozaczaszkowej i radioterapii stereotaktycznej z bramkowaniem oddechowym. Napromienianie stereotaktyczne z bramkowaniem wymaga do podania zaplanowanej dawki promieniowania dłuższego czasu aniżeli w przypadku konwencjonalnego leczenia, ponieważ promieniowane włączone jest tylko w wybranej fazie cyklu oddechowego. Z tego powodu chory przygotowany do leczenia musi być w zadawalającym stanie ogólnym, a sytuacja kliniczna powinna budzić nadzieje, że wyleczenie miejscowe przyczyni się do wydłużenia całkowitego przeżycia chorego [6].

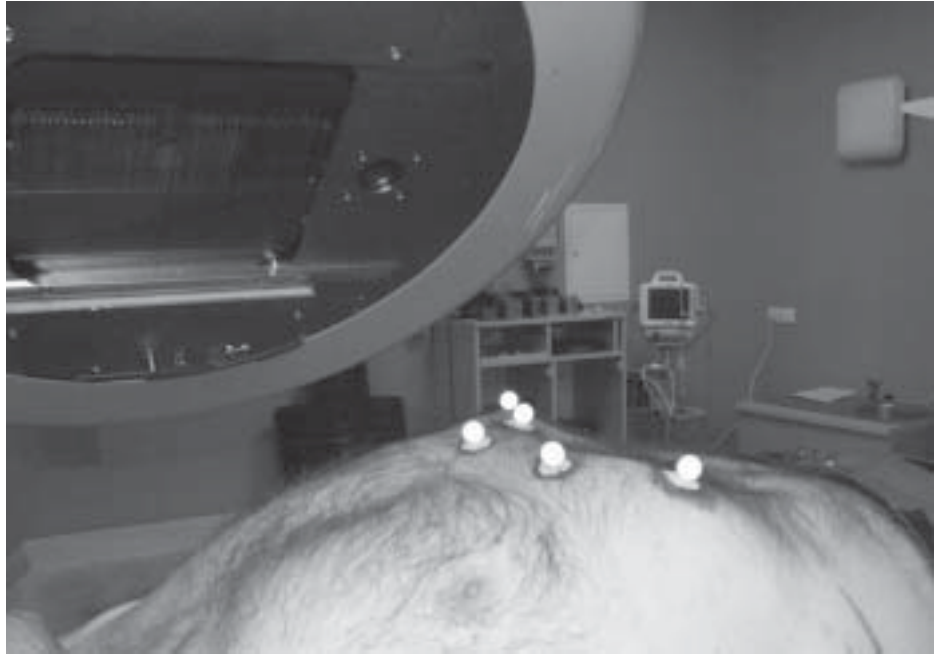
Podstawowym elementem leczenia jest odtwarzalność ułożenia chorego zarówno w trakcie procedur przygotowawczych jak również samego seansu terapeutycznego. W naszym ośrodku w obu tych przypadkach stosowane są materace, które poprzez wytwarzane przez pompę próżniową podciśnienie adaptują się do warunków anatomicznych chorego. Ogranicza to jego ruchomość w trakcie napromieniania.

W przypadku samodzielnej radiochirurgii pozaczaszkowej (bez bramkowania), po ustabilizowaniu chorego w materacu próżniowym umieszcza się na skórze chore-

go (w punktach o względnie małej ruchomości oddechowej) topograficzne wskaźniki teflonowe (Ryc.1.). Ich położenie w czasie radioterapii podlega ocenie przez system kamer na podczerwień [7].

**Fig. 1.** Irradiation using the Exac Trac treatment planning technique. The patient is positioned on the vacuum mattress during a therapeutic session, with the teflone topographic markers placed on the skin whose position is continuously assessed using the independent verification system

**Ryc. 1.** Napromienianie przy użyciu planowania leczenia techniką Exac Trac. Chory ułożony na materacu próżniowym podczas seansu terapeutycznego z umieszczonymi na skórze topograficznymi wskaźnikami teflonowymi, których położenie podlega stałej ocenie przez niezależny system weryfikacyjny



**Table I.** Dose distribution in the critical organs should meet the following criteria

Organ	Dose limitation
Spinal cord	D max. 6Gy/fractions D max. 18Gy in 3 fractions
Kidneys	2/3 right kidney < 5 Gy/ fractions 2/3 right kidney < 15 Gy/ in 3 fractions
Liver (functioning)	Not more than 30% functional liver 7 Gy fractions Not more than 50% functional liver 5 Gy/ fractions Not more than 30% functional liver 21 Gy/ in 3 fractions Not more than 50% functional liver 15 Gy/ in 3 fractions
Intestines	D max. 10Gy/ fractions, however $\geq 7$ Gy/ fractions per volume $\leq 5$ cm <sup>3</sup> D max. 30Gy/ in 3 fractions
Stomach	D max. 10Gy/fractions, however $\geq 7$ Gy/fractions per volume $\leq 5$ cm <sup>3</sup> D max. 30Gy/ in 3 fractions

**Tabela I.** Rozkład izodozowy w narządach krytycznych winien spełniać kryteria zawarte w tabeli

Narząd	Ograniczenia dawki
Rdzeń kręgowy	D max. 6Gy/frakcje D max. 18Gy/w 3 frakcjach
Nerki	2/3 nerki prawej < 5 Gy/frakcje 2/3 nerki prawej < 15 Gy/ w 3 frakcjach.
Wątroba (funkcjonalna)	Nie więcej niż 30% funkcjonalnej wątroby 7 Gy/frakcje Nie więcej niż 50% funkcjonalnej wątroby 5 Gy/frakcje Nie więcej niż 30% funkcjonalnej wątroby 21 Gy/ w 3 frakcjach Nie więcej niż 50% funkcjonalnej wątroby 15 Gy/ w 3 frakcjach
Jelita	D max. 10Gy/frakcje, jednak $\geq 7$ Gy/frakcje w objętości $\leq 5$ cm <sup>3</sup> D max. 30Gy/ w 3 frakcjach
Żołądek	D max. 10Gy/frakcje, jednak $\geq 7$ Gy/frakcje w objętości $\leq 5$ cm <sup>3</sup> D max. 30Gy/ w 3 frakcjach

Following stabilization on the vacuum mattress, the patient is subjected to computer tomography (TK) with intravenous contrast administration. Due to the necessity of visualization of the topographic indicators as well as the need for accurate reconstruction of the anatomical conditions in the irradiated volume, the maximum space between the scans is 1-3 mm, depending on tumor localization. The TK cross-sections are sent to the computer-aided planning system [7]. There are contoured the following critical organs: kidneys, spinal cord, intestines, stomach, liver. The cancer tumor, with its margins, constitutes the target volume. In order to obtain an area for treatment planning target volume (PTV), a 1cm side margin and a 2-3 cm vertical margin are added onto the gross tumor volume (GTV) area due to breathing mobility. Based on a three-dimensional treatment planning system the shape and the course of the non-coplanar radiation beams are modeled in such a way so that the obtained dose distribution in the target area is as uniform as possible and excludes healthy tissue from the volumes irradiated with the high dose [7] (Table I).

To calculate the ionizing radiation doses for extracranial radiosurgery the BrainSCAN (BrainLAB) planning system is utilized. The treatment is carried out based on the ExacTrac (BrainLab) system, that uses the location of the topographic indicators for patient placement.

The patient placement control system functions based on a continuous reading of the topographic coordinates placed on the patient's skin using two video cameras installed in the treatment room. Data regarding the current indicators' placement is compared with the standard data, contained in the treatment plan. All deviations from the planned placement are automatically calculated and recorded by the computer (Fig.2). In this way, even the

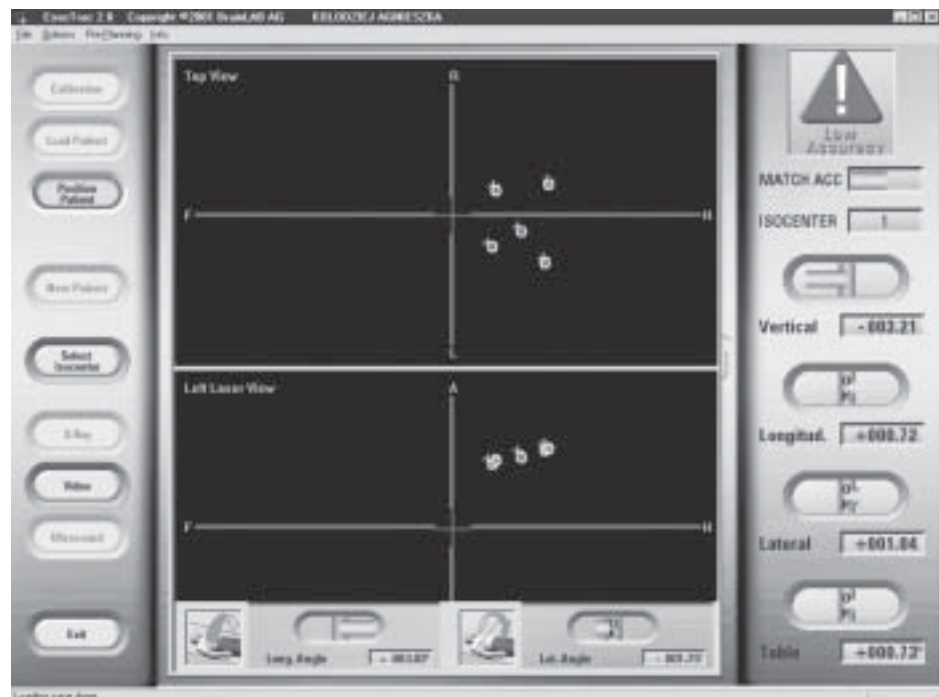
Po unieruchomieniu na materacu próżniowym, choremu wykonuje się tomografię komputerową (TK) z podaniem kontrastu dożylnie. Ze względu na konieczność uwidocznienia wskaźników topograficznych i potrzebę dokładnego odwzorowania warunków anatomicznych w napromienianej objętości, maksymalny odstęp między skanami wynosi, w zależności od lokalizacji guza 1-3 mm. Przekroje badania TK zostają przesłane do komputerowego systemu planowania leczenia [7]. Tam konturuje się następujące narządy krytyczne: nerki, rdzeń kręgowy, jelita, żołądek, wątroba. Obszarem tarczowym jest guz nowotworowy z marginesami. Celem uzyskania obszaru do planowania leczenia PTV, do obszaru GTV dodaje się margines 1cm w kierunku bocznym i 2-3 cm w kierunku wertykalnym ze względu na ruchomość oddechową. W oparciu o trójwymiarowy system planowania leczenia modeluje się kształt i przebieg kilku lub kilkunastu niekoplanarnych wiązek promieniowania tak, aby uzyskany rozkład izodozowy w obrębie obszaru tarczowego był jak najbardziej jednorodny i powodował wyłączenie zdrowych tkanek z objętości napromienianych wysoką dawką [7] (Tabela I).

Do obliczeń dawek promieniowania jonizującego w radiochirurgii pozaczaszkowej wykorzystywany jest system planowania BrainSCAN (BrainLAB). Leczenie przeprowadza się w oparciu o system ExacTrac (BrainLab) wykorzystujący położenie wskaźników topograficznych do ułożenia chorego.

System kontroli ułożenia pacjenta działa dzięki stałemu odczytowi współrzędnych wskaźników topograficznych umieszczonych na skórze chorego przez dwie kamery zainstalowane w pomieszczeniu terapeutycznym. Dane o aktualnym położeniu wskaźników porównywane są z danymi wzorcowymi, zawartymi w planie leczenia.

**Fig. 2.** Reading of the location of topographic indicators coordinates placed on the patient's skin and comparison with the data contained in the treatment plan, visualized on the monitor in the control room

**Ryc. 2.** Odczyt położenia współrzędnych wskaźników topograficznych umieszczonych na skórze chorego i porównanie z danymi zawartymi w planie leczenia na monitorze umieszczonym w sterowni



slightest changes in the patient's position (including breathing movements), with respect to the planned treatment position, are signalled. In order to increase irradiation precision, the patients are recommended to avoid taking in and exhaling deep breaths during the TK for treatment planning as well as during the actual therapeutic session [7].

Breathing mobility of the target area is the cause of including a relatively large margin of healthy tissue to the irradiated volume. The respiratory gating technique allows to reduce this problem to a minimum. This method is based on automatic on-switching of the radiation beam, generated in a medical accelerator, at a defined, planned phase of the breathing cycle.

In case of gating, special detectors are placed over the patient's body that register the breathing phase during the computer tomography (Fig.3). At the Oncology Center – at the Institute in Gliwice the pressure detector of choice is AZ-733V, ANZAI MEDICAL, SIEMENS placed into an especially designed belt, snapped on the epigastrium of the patient. Tomography test, with the gating function, relies on scanning the area under treatment so as to register several complete breathing cycles of the patient. This enables to construct a plan selecting an appropriate breathing phase, most often one where the mobility of the tumor and other organs is smallest. The breathing phase is expressed as a percentage of the inhalation or exhalation phase.

Wszelkie odchylenia od zaplanowanego położenia są automatycznie obliczane i odnotowane przez komputer (Ryc.2). W ten sposób sygnalizowane są najdrobniejsze nawet zmiany ułożenia chorego w odniesieniu do zaplanowanej pozycji terapeutycznej, w tym ruchy oddechowe. W celu zwiększenia precyzji napromienienia, chorym zaleca się unikanie głębokich wdechów i wydechów w trakcie wykonywania badania TK do planowania leczenia i w czasie seansu terapeutycznego [7].

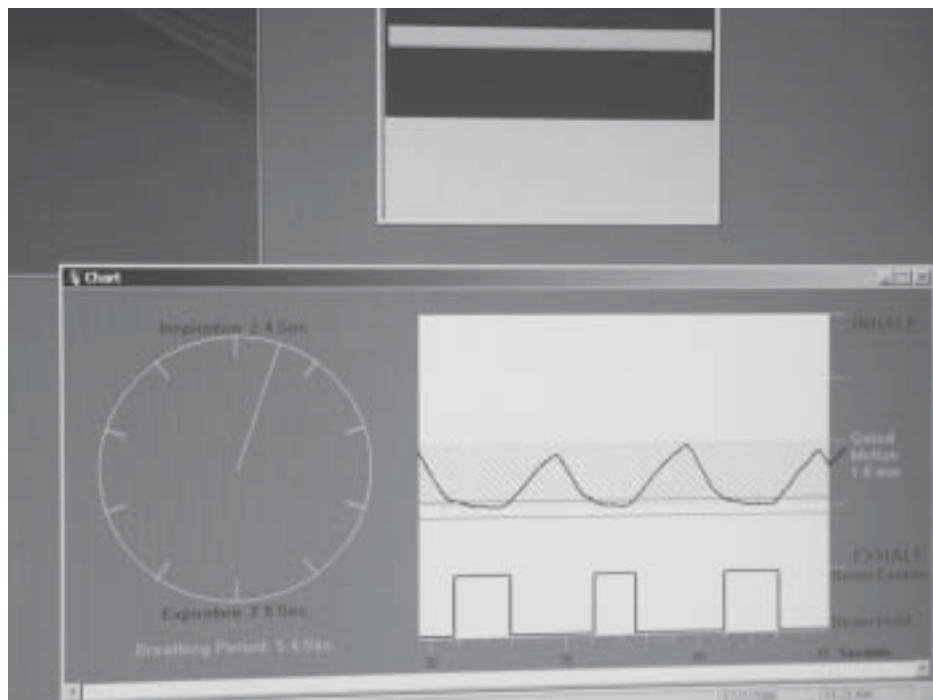
Ruchomość oddechowa obszaru tarczowego jest przyczyną włączenia do objętości napromienianej stosunkowo szerokiego marginesu tkanki zdrowej. Technika umożliwiającą minimalizację tego problemu jest technika bramkowania oddechu (ang. respiratory gating). Metoda ta polega na automatycznym włączeniu wiązki promieniowania wytwarzanej w akceleratorze medycznym, w określonej, zaplanowanej fazie cyklu oddechowego.

W przypadku bramkowania, na ciele chorego umieszcza się czujniki pozwalające na rejestrację fazy oddechowej w trakcie tomografii komputerowej (Ryc.3). W Centrum Onkologii – Instytucie w Gliwicach wykorzystuje się czujnik ciśnienia AZ-733V, ANZAI MEDICAL, SIEMENS umieszczany w specjalnym pasie, zapinanym następnie na nadbrzuszu pacjenta. Badanie tomograficzne z opcją bramkowania polega na skanowaniu obszaru do leczenia tak, aby zarejestrować kilka pełnych cykli oddechowych chorego. Umożliwia to następnie dokonanie wyboru do planowania jednej z faz, najczęściej takiej, w której ruch guza i innych narządów jest niewielki. Faza oddechowa wyrażona jest odsetkiem etapu wdechu lub wydechu.

Podobnie jak w przypadku samodzielnej radiochirurgii obrysowuje się te same się narządy krytyczne oraz

**Fig. 3.** Analysis of the respiratory tract – monitoring the respiratory movements

**Ryc. 3.** Analiza toru oddechowego – monitorowanie ruchów oddechowych



Similar to independent radiosurgery, the same critical organs are contoured as well as the GTV region. The essential difference lies in the ability to reduce the margins for contouring the PTV region to 0.5–1 cm.

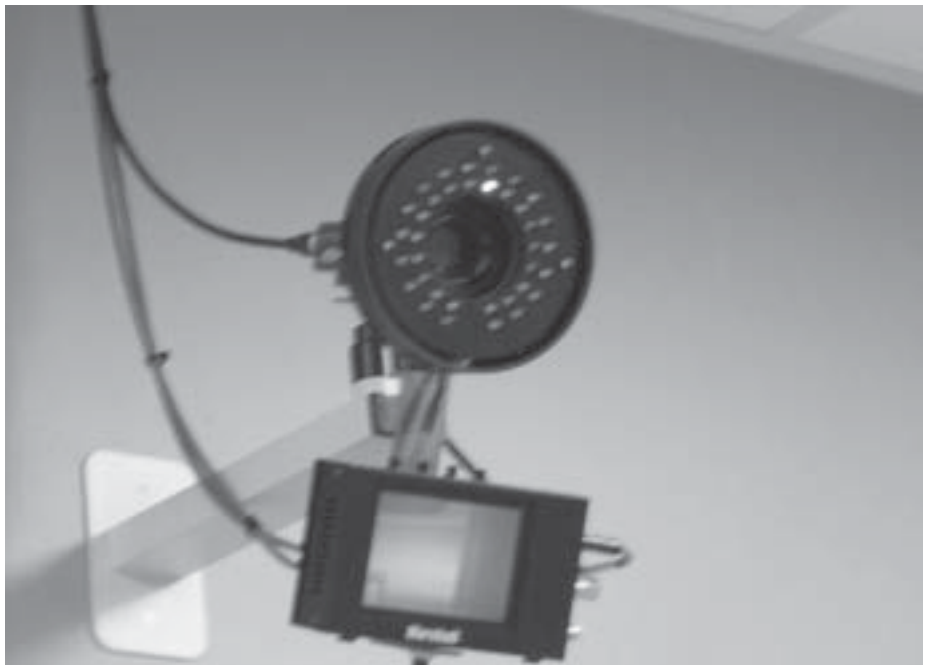
Positioning of the patient as well as their respiratory cycle are monitored on the x-ray simulator, equipped with the respiratory phase registration system. This is the Real Time Position Management, VARIAN, with a plastic perpendicular cube with two markers, infrared light-generator, and a camera that tracks the motion of the markers (Fig. 4). During the simulation the cube is placed on the same area where the belt with the pressure sensor was located earlier. The simulator reconstructs the treatment plan, while the selected breathing phase gets defined in the new Real Time Positioning system.

obszar GTV. Istotną różnicą jest możliwość znacznego zmniejszenia marginesów dla okonturowania obszaru PTV do 0,5–1 cm.

Ułożenie pacjenta oraz jego cykl oddechowy są sprawdzane na symulatorze rentgenowskim, wyposażonym w system rejestracji fazy oddechowej. Jest to system Real Time Position Management, VARIAN, z plastikową kostką prostopadłościenną z wtopionymi dwoma markerami, generatorem światła podczerwonego i kamerą śledzącą ruch markerów (Ryc. 4). Kostka jest umieszczona w trakcie symulacji w miejscu, gdzie wcześniej znajdował się pas z czujnikiem ciśnienia. Na symulatorze odtworzony jest plan leczenia, a wybrana podczas tomografii do planowania faza oddechowa jest zdefiniowana w nowym systemie Real Time Positioning.

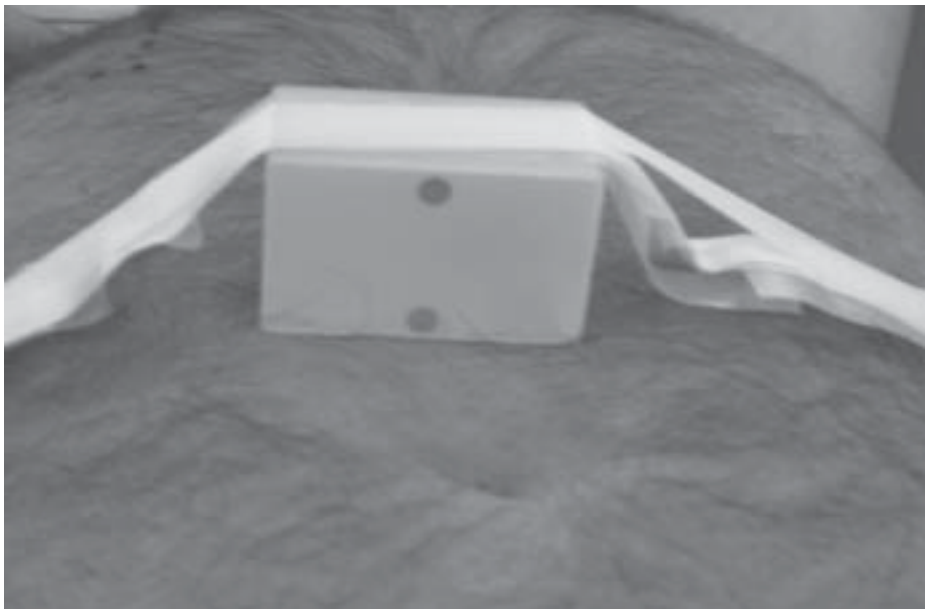
**Fig. 4.** Camera for the registration of reflectory markers, that utilize infrared radiation

**Ryc. 4.** Kamera do rejestracji markerów odbłaskowych wykorzystująca promieniowanie podczerwone



**Fig. 5.** A rectangular prism placed in the epigastrium of the patient, containing two reflective markers for the registration of respiratory movements

**Ryc. 5.** Prostokąt umieszczony w nadbrzuszu chorego z dwoma markerami odbłaskowymi do rejestracji ruchów oddechowych





Prior to the treatment session the patient is positioned on the accelerator's treatment table on the prepared vacuum mattress. Once again, the cube with markers is placed on the patient's body in the indicated places (Fig.5). The signal, collected by the camera, corresponds to motions of the entire system. This allows to switch on the radiation beam during the selected breathing phase and to turn it off when the respiratory cycle phase is different from planned.

In order to increase the irradiation precision a Portal Image Verification (PIV) is performed prior to every therapy session, in both cases, once the patient is stabilized on the mattress. The PIV is compared with the digital image of the patient's anatomical structures (DRR Digital Reconstructed Radiograph) created by the treatment planning system. This allows for yet another control point and a correction of patient positioning as well as permits the elimination of a majority of the errors that may arise during treatment planning or while arranging the patient into the therapeutic position.

#### Qualification Criteria [9]:

1. Non-surgical, malignant liver tumors – primary as well as metastasizing.
2. Health status according to Zubrod 0-2.
3. Maximum 3 focal areas in the liver.
4. The biggest tumor size  $<$  or  $=$  6cm.
5. Liver function tests up to 3-fold the norm (AsPAT, AlAT, alkaline phosphatase, bilirubin).
6. Bleeding and coagulation time normal (INR $<$ 1.7, unless, anticoagulants are used).
7. Total protein level  $>$  or  $=$ 5g%, albumin $>$ or 3.5g%.

#### Disqualification Criteria:

1. All of the qualification criteria have not been met.
2. Histological tumor type: lymphoma, blastoma.
3. Prior radiotherapy of the liver area.
4. Simultaneous chemotherapy or completed chemotherapy by 14 days prior to the planned RT.
5. Diffuse, extensive neoplastic process outside the liver.
6. Active hepatitis infection
7. Liver scirrrosis (if either ascites, or ecephalopathy, or results of laboratory liver function tests do not meet the conditions defined in the qualification criteria).

#### MATERIAL

The material included 29 patients (14 women, 15 men). Seven patients with sigmoid tumors were irradiated, 6 with rectal cancer, 5 with breast cancer, 3 with kidney cancer, 2 with cancer of the liver, 1 with esophageal cancer, 1 with prostate cancer, 1 with stomach cancer and 1 patient with malignant melanoma.

The age of the patients varied from 40 to 80 years (average: 62).

Forty seven metastases and 2 primary tumors were irradiated. The tumor volume ranged from 0.8 to 179.44 cm<sup>3</sup>.

Przed seansem terapeutycznym chory jest pozycjonowany na stole terapeutycznym akceleratora w przygotowanym materacu próżniowym. Na ciele chorego umieszcza się w zaznaczonym miejscu ponownie prostopadłości z markerami (Ryc. 5). Sygnał który zbiera kamera odpowiada ruchom całego układu. Pozwala to na włączenie wiązki promieniowania w wybranej fazie oddechowej oraz jej wyłączenie kiedy faza cyklu oddechowego jest niezgodna z zaplanowaną.

W celu zwiększenia precyzji napromieniania przed każdym seansem terapeutycznym w obu tych przypadkach po ustabilizowaniu chorego na materacu wykonywany jest portal weryfikacyjny (PIV Portal Image Verification), który jest porównany z cyfrowo uzyskanym zdjęciem struktur anatomicznych (DRR Digital Reconstructed Radiograph) wytworzonym przez system planowania leczenia. Umożliwia to kolejną kontrolę i korektę ułożenia chorego oraz pozwala na wyeliminowanie większości błędów, jakie mogą powstać w trakcie planowania leczenia i podczas układania chorego w pozycji terapeutycznej.

#### Kryteria kwalifikacji [9]:

1. Nieoperacyjne, złośliwe guzy wątroby-zarówno pierwotne jak i przerzutowe.
2. Stan sprawności wg Zubrod 0-2.
3. Maksymalnie trzy ogniska w wątrobie .
4. Największy wymiar guza $<$  lub  $=$ 6cm.
5. Próby wątrobowe do 3x powyżej normy(AsPAT, AlAT, fosfataza alkaliczna, bilirubina).
6. Czas krwawienia i krzepnięcia w granicach normy (INR $<$ 1,7,chyba,ze stosowane są antykoagulanty).
7. Poziom białka całkowitego  $>$  lub $=$ 5g%,albuminy $>$ lub 3,5g%.

#### Kryteria dyskwalifikacji:

1. Nie zostały spełnione wszystkie kryteria kwalifikacji.
2. Typ histologiczny guza wątroby: chłoniak, guz zarodkowy.
3. Uprzednia radioterapia okolicy wątroby.
4. Jednoczasowa chemioterapia lub chemioterapia zakończona przed upływem 14 dni od planowanej RT.
5. Rozsiany, rozległy proces nowotworowy poza wątrobą.
6. Aktywne zapalenie wątroby (np.WZW)
7. Marskość wątroby( jeżeli występują wodobrzusze, lub encefalopatia, bądź parametry laboratoryjne funkcji wątroby nie spełniają warunków określonych w kryteriach kwalifikacji).

#### MATERIAŁ

Materiał obejmował 29 chorych (14 kobiet,15 mężczyzn). Napromieniano 7 chorych z nowotworem esicy, 6 odbytnicy, 5 piersi, 3 nerki, 2 płuca, 2 wątroby, 1 przełyku, 1 prostaty, 1 żołądka i 1 chorego z czerniakiem złośliwym.

Wiek chorych zawierał się w przedziale 40 do 80 la (średnia 62).

Napromieniano 47 zmian przerzutowych i 2 zmiany pierwotne. Objętość guzów wynosiła od 0,8 do 179,44 cm<sup>3</sup>.

The total dose was in the range of 6 to 36 Gy and was administered through 5 to 10 beams.

In 41 cases the tumors were irradiated with a single fraction from 6 Gy to 15 Gy.

In 8 cases the treatment was fractionated. The patients received 3 fractions of 12 Gy. The total treatment time did not exceed 15 days.

In 11 patients gating was used, in total irradiating 16 metastatic lesions, in the remaining patients independent radiosurgery was administered.

Due to a relatively short observation time only the early toxicity of treatment as well treatment efficacy (change in tumor size) were assessed.

## RESULTS

The average observation time was 3 months. The results obtained during the first control are presented in Table II.

In 8 cases tumor sizes have declined following the independent radiosurgery, without the use of respiratory gating; sizes of 10 tumors have increased, and 15 patients with tumors irradiated in this way have been lost to follow-up.

After radiotherapy with respiratory gating 6 tumors have been reduced, none progressed. The results of radiotherapy treatment of 10 tumors, using respiratory gating, will be assessed shortly.

None of the patients under radiotherapy treatment suffered complications leading to treatment termination.

No serious side effects have been noted during, as well as up to one month following the treatment.

Only one patient, with a primary liver tumor of a volume of 116 cm<sup>3</sup> experienced severe vomiting following the treatment.

## DISCUSSION

Stereotactic radiotherapy of extracranial tumors is an example of a tremendous technological progress with respect to imaging methods of neoplastic tumors, irradi-

Dawka całkowita mieściła się w przedziale od 6 do 36 Gy i była podana za pomocą 5 do 10 wiązek.

W 41 przypadkach guzy były napromieniane pojedynczą frakcją od 6 Gy do 15 Gy.

W 8 przypadkach leczenie było frakcjonowane. Chory otrzymali 3 frakcje po 12 Gy. Całkowity czas leczenia nie przekraczał wtedy 15 dni

U 11 chorych zastosowano bramkowanie napromienianiac w sumie 16 zmian przerzutowych u pozostałych chorych zastosowano samodzielną radiochirurgię.

Ze względu na stosunkowo krótki czasu obserwacji oceniano tylko toksyczność wczesną leczenia oraz efekt leczenia (zmianę wymiaru guza) .

## WYNIKI

Średni czas obserwacji wynosił 3 miesiące. Wyniki uzyskane podczas pierwszej kontroli są przedstawione w Tabeli II.

Wymiary 8 guzów zmniejszyły się po samodzielnej radiochirurgii bez zastosowania bramkowania oddechowego, wymiary 10 guzów zwiększyły się, a chorych z 15 guzami napromienianych w ten sposób utracono z kontroli.

Po radioterapii z zastosowaniem bramkowania oddechowego 6 guzów zmniejszyło się, żaden nie uległ progresji. Wyniki leczenia 10 guzów po radioterapii z bramkowaniem będą oceniane w najbliższym czasie.

U żadnego z leczonych chorych nie doszło w trakcie radioterapii do powikłań zmuszających do przerwania leczenia.

Nie zaobserwowano żadnych poważnych efektów ubocznych w trakcie i do miesiąca po leczeniu.

Tylko u jednego chorego z pierwotnym guzem wątroby i objętością guza 116 cm<sup>3</sup> wystąpiły silne wymioty po leczeniu.

## DYSKUSJA

Radioterapia stereotaktyczna guzów położonych pozaczaszkowo jest przykładem ogromnego postępu technicznego dotyczącego metod obrazowania guzów nowotwo-

**Table II.** Results of the treatment of liver tumors using extracranial radiosurgery

Type of radiotherapy	Number of patients responding to treatment	Number of patients with disease progression	Number of patients who have not check in or are awaiting the control visit
Radiosurgery without gating	8 (24%)	10 (30%)	15(46%)
Radiosurgery with gating	6(37,5%)	0 (0%)	10 (62,5%) await the first control visit

**Tabela II.** Wyniki leczenia guzów wątroby przy użyciu radiochirurgii pozaczaszkowej

Rodzaj radioterapii	Liczba chorych z odpowiedzią na leczenia	Liczba chorych z progresją	Liczba chorych, którzy nie zgłosili się lub oczekują na kontrole
Radiochirurgia bez bramkowania	8 (24%)	10 (30%)	15(46%)
Radiochirurgia z bramkowaniem	6(37,5%)	0 (0%)	10 (62,5%) oczekuje na pierwszą kontrole

ation precision employing the MLC (multileaf collimator), perfection of the methods to immobilize the patient and to verify the physical treatment parameters. Owing to the fact that advantageous dose precision is possible, this treatment is very well tolerated and free of serious side adverse effects and complications [7] (Fig.6).

Prognosis in patients with liver metastases is very poor, most of the patients die from tumor spread. The low percentage of local cures is proof of the high biological aggressiveness of the metastasizing cells and combining this treatment with systemic treatment may, perhaps, cause the local cures to contribute to the overall extension of the patient's life.

Concentration on the assessment of local efficacy of the treatment has been practiced because the average observation time or survival time appear not to be good indicators of the efficacy of this type of therapy. It is more dependent on the type of tumor, its stage of advancement outside the liver as well as any previous treatment history [4].

The presented data are of a preliminary character. Both, a longer period of time as well as a greater group of subjects are needed for a more precise assessment of the efficacy and tolerance of extracranial radiotherapy.

Collection of more material will allow to establish better qualification criteria, manner of dose fractionation – depending on the type and size of the tumor, and, perhaps, it will aid in isolating a group of patients, who will receive the greatest benefit from this type of treatment.

The obtained results raise hopes, that increasing the irradiation precision by respiratory gating, will improve the effects of the treatment and not just cause a reduction in the size of the tumor.

There general opinion is that irradiating the liver is associated with a very high risk of serious complications.

rowych, precyzji napromieniania z użyciem kolimatorów wielolistkowych, doskonalenia sposobów unieruchomienia chorego i weryfikacji fizycznych parametrów leczenia. Dzięki uzyskaniu korzystnych układów izodozowych leczenie to jest bardzo dobrze tolerowane i pozbawione poważnych powikłań [7] (Ryc.6).

Rokowanie chorych z przerzutami do wątroby jest bardzo złe, większość umiera z powodu rozsiewu. Niski odsetek wyleczeń miejscowych może być wyrazem wysokiej agresywności biologicznej komórek przerzutowych i dlatego kojarzenie tego typu leczenia z leczeniem systemowym, być może spowoduje, że uzyskana poprawa wyleczeń miejscowych przyczyni się do wydłużenia całkowitego przeżycia chorego.

Skupienie się na ocenie efektywności miejscowej leczenia było spowodowane tym, że średni okres obserwacji czy czas przeżycia nie wydaje się być jednak dobrym miernikiem skuteczności tego typu terapii. Zależy on bardziej od rodzaju nowotworu, jego zaawansowania poza wątrobą oraz od uprzednio prowadzonego leczenia [4].

Przedstawione dane mają charakter wstępny. Do dokładnej oceny skuteczności i tolerancji pozaczaskowej radioterapii potrzebny jest dłuższy czas obserwacji i większa grupa chorych.

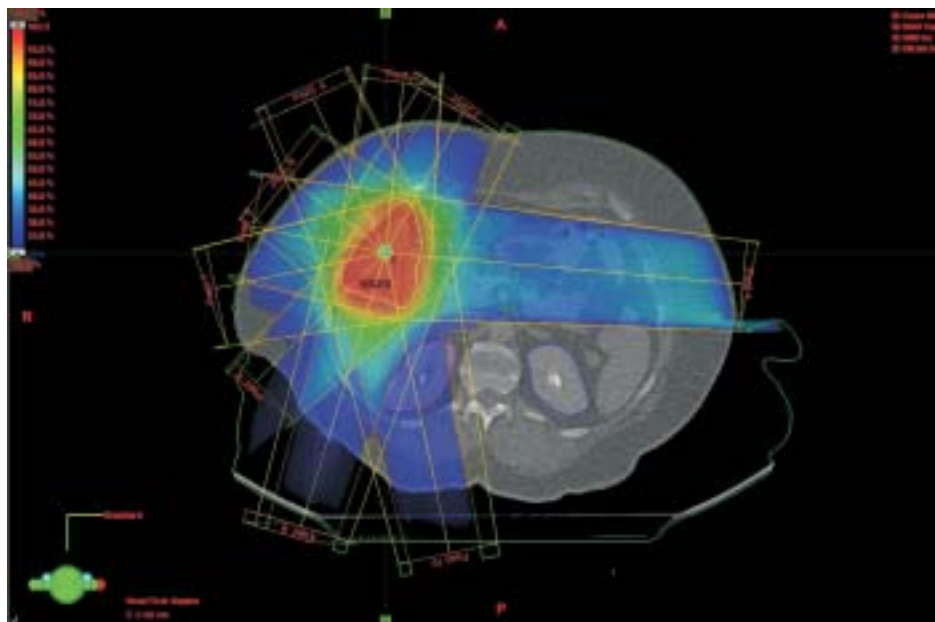
Zebranie większego materiału pozwoli na ustalenie lepszych kryteriów kwalifikacji, sposobu frakcjonowania dawki w zależności od rodzaju i wielkości guza i być może pomoże wyodrębnić grupę chorych którzy odniosą rzeczywistą korzyść z tego typu leczenia.

Uzyskane wyniki budzą nadzieje, że zwiększenie precyzji napromieniania poprzez użycie bramkowania oddechowego, poprawi efekty leczenia, a nie spowoduje tylko zmniejszenie wymiarów guza.

Istnieje przekonanie, że napromienienie wątroby jest związane z bardzo wysokim ryzykiem ciężkich powikłań.

**Fig. 6.** Dose distribution ensures uniformity of the dose in the target region and causes an exclusion of the healthy tissues from the volume of high dose irradiation

**Ryc. 6.** Rozkład izodozowy zapewnia jednorodność dawki w obszarze tarczowym i powoduje wyłączenie zdrowych tkanek z objętości napromienianych wysoką dawką



This is quite contrary to the results obtained therein. The risk of post-irradiation complications of liver tissue is similar to the other organs, depending on the total dose administered as well as the percentage of properly irradiated healthy liver tissue. Liver belongs to F type tissues, manifesting mainly a delayed reaction [8]. The most dangerous complications of liver radiotherapy are the early complications, that appear following the irradiation of the entire organ, hepatic veins obstruction and the post-radiation liver damage [10, 11]. The former appears after irradiating the liver with a single high dose (during whole body radiotherapy), the latter during functional treatment [4].

World scientific literature features only a few publications pertaining to the treatment of hepatic tumors using stereotactic radiotherapy. The published results are difficult to assess unambiguously due to the use of a variety of dose fractionation regimes, high total dose, as well as the size of the treated tumor.

Extracranial surgery may become a valuable, non-invasive method of palliative liver tumors treatment, free of side-effects and with an acceptable level of effectiveness for patients who have been disqualified from surgical treatment or chemotherapy due to their age or a poor overall health status.

Efficacy and safety of radiosurgery with gating appears to be superior to independent surgery, however it requires a longer time to administer the planned dose, as well as a considerable involvement and cooperation of the patient.

The patients who are qualified for radiosurgery with respiratory gating should be in a much better general health status than for independent radiosurgery.

The assessment of the role and side effects of the treatment of liver metastasis using the extracranial radiosurgery requires further study.

Jest to sprzeczne z uzyskanymi przez nas wynikami. Ryzyko powikłań popromiennych w przypadku tkanki wątrobowej jest podobnie, jak w przypadku innych narządów, zależne od podanej dawki całkowitej, zastosowanej dawki frakcyjnej jak i odsetka napromienianego prawidłowego mięszu wątroby. Wątroba należy do tkanek typu F reagujących głównie odczynem późnym [8]. Najgroźniejszymi powikłaniami radioterapii wątroby są powikłania wczesne, pojawiające się po napromienianiu całego narządu zespół zamknięcia żył wątrobowych i zespół popromiennego uszkodzenia wątroby [10, 11]. Pierwszy pojawia się po napromienianiu wątroby jednorazową wysoką dawką, jak ma to miejsce przy radioterapii całego ciała, drugi przy leczeniu frakcjonowanym [4].

W piśmiennictwie światowym ukazało się zaledwie kilka prac dotyczących leczenia guzów wątroby przy użyciu stereotaktycznej radioterapii. Opublikowane wyniki są trudne do jednoznacznej oceny ze względu na zastosowanie różnych schematów frakcjonowania dawki, wysokości dawki całkowitej i wielkości guza poddanej leczeniu.

#### References/Piśmiennictwo:

1. **Witold A. Zatoński, Joanna Didkowska** Epidemiologia nowotworów Złośliwych. Onkologia Kliniczna .red. Maciej Krzakowski.I.22-48.
2. **Szawłowski A, Jeziorski K.** Nowotwory złośliwe górnego odcinka układu pokarmowego.W: Onkologia kliniczna. M.Krzakowski (red) Warszawa 2001.
3. **Daly JM, Kemeny** Metastatic cancer to liver In: Cancer: Principles & Practice of Oncology, Evita VT. Hellman S Rosenberg SA, Lippincott-R-aven Publishers, Philadelphia 1997; 2523-606.
4. **Leszek Miszczyk, Grzegorz Woźniak, Grzegorz Słomian** Wyniki radioterapii przerzutów do wątroby. Współczesna Onkologia 2002, 5, 328-334.
5. **Krzysztof Brzozowski, Mirosław Osiecki, Jan Korniluk, Paweł Nurzyński, Paweł Twarkowski, Gabriel Wcisło. Cezary Szczylik, Tomasz Sarosiek, Jakub Żolnierek, Paweł Żukowski** Dotętnicza chemioterapia pierwotnych nowotworów i przerzutów do wątroby- trudności techniczne i powikłania zastosowanej metody. 2003, 4, 303-306.
6. **Rafał Suwiński, Krzysztof Ślosarek, Roman Rutkowski, Aleksandra Grządziel, Ariel Kowalski** Radioterapia 4D w praktyce klinicznej: wykorzystanie radiochirurgii stereotaktycznej z bramkowaniem u chorych z nowotworowym guzem płuca. Nowotwory 2007, 2, 105-113.
7. **Adam Idasiak, Roman Rutkowski, Aleksandra Grządziel, Rafał Suwiński.** Wstępna ocena tolerancji i skuteczności miejscowej i pozaczaskowej radiochirurgii i radioabłacji stereotaktycznej u chorych z nowotworowym guzem płuca. Współczesna Onkologia 2005, 6, 257-262.
8. **Maciejewski B.** Tolerancja zdrowych tkanek w radioterapii nowotworów. Centrum Onkologii – Instytut Oddział Gliwice 1991.
9. **Majewski W.** Radiochirurgia guzów wątroby. Standardy leczenia promieniami. Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii, Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, oddział w Gliwicach, Gliwice 2007.
10. **McGinn CJ, Ten Haken RK, Ensminger W, Walker S, Wang S, Lawrence TS.** Treatment of intrahepatic cancers with radiation doses based on a normal tissue complication probability model. J Clin Oncol 2001; 1998;16;2246-52.
11. **Dawson L, Ten Haken RK, Lawrence T.** Partial irradiation of the liver. Sem Radiat Oncol 2001; 11; 210-6.