



UNIVERSITATEA DE VEST DIN TIMIȘOARA

FACULTATEA DE FIZICĂ

ȘCOALA DOCTORALĂ DE FIZICĂ

**Provocările și avantajele dozimetrice ale
tehnicii VMAT în radioterapia ORL
-REZUMAT-**

Profesor coordonator:

Prof. univ. dr. Marcu Loredana Gabriela

Student-doctorand:

Buciuman (Bertalan) Nikolett Alexandra

2024

Rezumat

Cancerul din regiunea capului și gâtului (ORL) reprezintă unul dintre cele mai frecvente tipuri de cancer, cu o incidență de peste jumătate de milion de cazuri diagnosticate anual. Principalul tratament pentru cancerul la nivelul ORL este fie intervenția chirurgicală urmată de radioterapie adjuvantă sau chimioterapie combinată cu radioterapia concomitentă. Cancerele capului și gâtului sunt complexe, care necesită abordări oncologice diferite pentru vindecare și, prin urmare, necesită o abordare multidisciplinară, inclusiv nevoia de echipe de sprijin, terapie de vorbire și deglutiție, fizioterapie, terapie ocupațională, programe de renunțare la fumat, și nutriție pentru a avea efectul dorit la finalul tratamentului.

Radioterapia cu fascicul extern este un tratament standard pentru un număr mare de pacienți diagnosticați cu cancer ORL. În ciuda eficienței sale, acest tratament are provocările sale, datorită organelor la risc (OAR) situate în imediata apropiere a volumelor țintă, care îngreunează adesea livrarea unei doze optime de radiații către țintă. Există mai multe opțiuni de planificare a tratamentului de radioterapie disponibile pentru sfera ORL: radioterapia cu fotoni care poate fi terapia tridimensională conformațională (3D-CRT) sau radioterapia modernă cu intensitate modulată (IMRT) și terapia cu arc modulată volumetric (volumetric modulated arc therapy - VMAT); și radioterapia cu protoni/ioni grei, fiecare dintre tehnici prezentând avantaje și dezavantaje. Alegerea tehnicii corespunzătoare se face în funcție de fiecare caz în parte și de posibilitățile clinicii, aici intervenind rolul echipei multidisciplinare.

Când vorbim de radioterapia cu fotoni, factorul care a condus la dezvoltarea tehnicilor moderne de planificare a tratamentului a fost necesitatea de a crește conformitatea și omogenitatea dozei livrate, de a îmbunătăți protejarea organelor la risc, de a reduce unitățile de monitor (MU) și de a scurta timpul de livrare. Toate aceste cerințe au fost satisfăcute prin dezvoltarea colimatorului multilamelar (MLC) dinamic care a oferit posibilitatea de a trata pacienții cu modularea intensității în timpul administrării tratamentului. Comparativ cu clasicul 3D-CRT, tehnica IMRT folosește mai multe fascicule cu intensitate modulată pentru a oferi o doză cat mai uniformă țintei, îmbunătățind astfel protecția OAR. Cu toate acestea, IMRT cu unghiuri fixe are propriile sale dezavantaje în

comparație cu 3D-CRT, care includ un timp mai lung de livrare a radiațiilor, expunerea crescută a pacientului la radiații cu doze mici și MU ridicat. Pentru a depăși aceste dezavantaje, a fost dezvoltată o nouă versiune a IMRT sub formă de VMAT, prezentată ca o nouă platformă de optimizare a planului, unde se oferă tratamentul eficient și precis într-un singur (sau mai multe) arc modulată dinamic. Deși protejarea OAR este aproape similară IMRT-ului, VMAT implică un timp de livrare a tratamentului semnificativ redus și un număr redus de MU. Toate aceste îmbunătățiri se datorează faptului că în VMAT, în loc să se utilizeze un anumit număr de câmpuri cu unghiuri fixe, radiația este livrată într-un arc continuu pe măsură ce capul de tratament al acceleratorului liniar se rotește în jurul pacientului, intensitatea fiind modulată prin intermediul MLC-urilor. VMAT este considerat a fi mai eficient în tratamentul ORL datorită eficienței sale de livrare îmbunătățite față de IMRT, oferind în același timp grade suplimentare de libertate în procesul de optimizare sub forma dozei și a modulării vitezei de rotație a capului de tratament.

Deși obiectivul principal al radioterapiei este de a se asigura că volumul țintă este acoperit în totalitate de doza prescrisă, pe baza conceptului ALARA (as low as reasonably achievable - cel mai scăzut nivel cu putință), trebuie să ținem cont de îmbunătățirea calitatea vieții (QoL) a pacienților, protejând OAR cât mai mult posibil. Toxicitățile acute legate de radioterapia ORL, cum ar fi mucozita și edemul, perturbă în mod obișnuit funcțiile normale de înghițire în timpul tratamentului, în timp ce toxicitatea tardivă care apare în general > 90 de zile după radioterapie și include în xerostomie, disfagie și osteoradionecroză a maxilarelor, afectează în mod considerabil QoL. Folosirea VMAT poate asigura o mai bună protecție a OAR, care ar putea reduce gradul de toxicitate acută și tardivă.

Având în vedere faptul că VMAT este o tehnică de iradiere extrem de avansată și complexă, una dintre cele mai provocatoare probleme legate de administrarea precisă a tratamentului constă într-o asigurare adecvată a calității (QA) și dozimetria precisă. QA în radioterapie trebuie efectuată pentru toate procedurile care influențează consistența sau acuratețea unui plan de tratament. Prin urmare, ca prim pas, delimitarea volumului țintă și a organelor la risc necesită standardizarea în toate centrele de tratament și controlul calității. Verificarea unui plan de tratament necesită un control al calității amănunțit, care deseori consumă mult timp. Trebuie urmat fiecare pas din QA, altfel rezultatul clinic al pacienților cu cancer ORL este compromis.

Modificările anatomice apar adesea ca răspuns la tratament în decursul radioterapiei. Aceste modificări pot fi reducerea volumului tumorii, modificări ale OAR (exemplu: micșorarea parotidei) sau modificarea greutateii (de obicei pierderea în greutate datorită toxicităților acute care îngreunează nutriția adecvată). Aceste modificări anatomice pot duce la inexactități în administrarea tratamentului, inclusiv o potențială subdozare a volumelor țintă (cu un risc crescut rezultat de recurență tumorală) și / sau un potențial supradozaj al structurilor normale adiacente (cu un risc crescut de complicații). Pentru a evita aceste consecințe, refacerea planului de tratament al pacienților care au suferit modificări anatomice în timpul tratamentului a devenit din ce în ce mai frecventă. Dezavantajul major al replanificării tratamentului este timpul suplimentar necesar pentru aceste proceduri, ceea ce crește volumul de muncă al fizicianului, al medicului și al clinicilor în general.

La pacienții cu cancer ORL este destul de comun să apară recidive locale cauzate de diverși factori care pot include ratarea geometrică a țintei la prima iradiere sau radiorezistența tumorii. Pentru acești pacienți reiradierea este singură variantă pentru intenție curativă, cu toate că abordarea acestor tumori recurente este destul de dificilă din cauza dozelor mari administrate și toleranța OAR care adesea și-au atins limitele la prima iradiere.

Astfel, cele descrise mai sus reprezintă cele mai mari provocări ale folosirii tehnicii VMAT în tratamentul cancerelor ORL și fiecare dintre ele a fost tratat pe larg în cadrul acestei lucrări. Lucrarea conține două secțiuni majore: *recenzia literaturii* în ceea ce privește diferențele dozimetrice între IMRT și VMAT și reiradierea cancerelor ORL recurente și *contribuțiile proprii* printre care se numără un studiu dozimetric între IMRT și VMAT în cancerul ORL, un studiu dozimetric pentru replanificarea tratamentului în cancerul ORL, studiu dozimetric în reiradierea cancerelor ORL recurente cu fotoni și protoni și studiu dozimetric între doi algoritmi de calcul al planului de tratament. Toate generalitățile cu privire la cancerul ORL sunt prezentate în **primul capitol**.

Capitolul 2 din teză este dedicat asigurării calității fasciculelor de radiație de fotoni. Capitolul are informații despre echipamentul dozimetric folosit pentru QA, respectiv diferite tipuri de camere de ionizare și fantomul de apă. După prezentarea echipamentului, se prezintă în detaliu protocolul IAEA TRS-398 folosit în clinica noastră pentru QA, respectiv tabele cu datele obținute

pentru adâncimea de ionizare, uniformitatea fasciculului de fotoni și simetria câmpului de fotoni pentru una dintre aparatele din cadrul clinicii Oncohelp, Timișoara.

Capitolul 3 prezintă informații introductive despre tehnicile de iradiere cele mai folosite în tratarea cancerelor ORL, și anume 3D-CRT, IMRT și VMAT. Se descrie fiecare tehnică în parte și se prezintă diferențele dintre acestea. S-a efectuat și o recenzie a literaturii de specialitate în ceea ce privește diferențele dozimetrice dintre IMRT și VMAT pentru 13 articole publicate între 2008 și 2020 pe baza următoarelor criterii: numărul pacienților să fie concludent (≥ 6); studiile să conțină informații despre conformitatea și omogenitatea dozei, numărul de unități monitor, timpul de livrare a tratamentului, precum și aspecte dozimetrice cantitative ale OAR atât pentru planurile VMAT, cât și pentru planurile IMRT. Unele dintre studii au oferit informații suplimentare și despre tomoterapia elicoidală, dar aceste informații au fost excluse datorită faptului că lucrarea de față are ca scop analiza dozimetrică a VMAT față de IMRT. Concluziile acestei recenzii au fost: 1) omogenitatea și conformitatea planurilor de tratament IMRT și VMAT sunt asemănătoare; 2) numărul unităților monitor (MU) este mult scăzută pentru planurile VMAT față de IMRT; 3) durata tratamentului planurilor VMAT este mai scurtă. Astfel, am concluzionat că principalul avantaj al tehnicii VMAT este reducerea cancerului secundar radioindus odată cu reducerea MU și reducerea mișcării intrafracționare a pacientului ca urmare a reducerii timpului de iradiere. Pe lângă aceste concluzii, am observat că există anumiți factori care pot influența rezultatele obținute, printre care se numără numărul crescut de medici care conturează țintele, fizicieni diferiți care realizează planul de tratament și diferite sisteme de calcul folosite pentru calcularea planului de tratament pentru cele două tehnici.

Ca urmare a concluziilor obținute în capitolul 3, am identificat nevoia de a realiza un studiu dozimetric între IMRT și VMAT care să elimine bias-urile enumerate în capitolul anterior. Astfel, **Capitolul 4** este dedicat unui studiu realizat în cadrul spitalului Oncohelp pentru un lot de 30 pacienți cu cancer ORL. Au existat două subcategorii de tratament: tratament cu boost-ul administrat simultan (SIB) și cu boost-ul administrat secvențial (Seq-Boost). Conturajele pentru ambele loturi de pacienți au fost efectuate de către aceeași medici, iar planurile de tratament au fost realizate de un singur fizician medical pentru a reduce potențialele discuții despre diferența între conturaje sau experiența și subiectivitatea fizicianului. Pentru fiecare pacient au fost create două pla-

nuri de tratament, unul VMAT și unul IMRT, urmând ca tratamentele să fie efectuate doar cu planurile VMAT conform politicii clinicii. A fost efectuată o analiză pe baza histogramelor dozavolum cumulative (DVH) pentru fiecare pacient / plan. Pentru evaluarea omogenității și conformității au fost folosiți doi indici: indicele de omogenitate și indicele de conformitate. Pentru OAR, au fost luați în considerare mai mulți indici dozimetrici cum ar fi: doza medie pentru parotide, doza maximă pentru măduva spinării și trunchiul cerebral. Pentru analiza statistică, rezultatele obținute au fost comparate folosind Student's paired T-test pentru ambele seturi de planuri; cu semnificația statistică $p < 0.05$. Avantajul major remarcat în toate cazurile studiate a fost reducerea MU și implicat a timpilor de livrare cu ajutorul VMAT, numărul scăzut de MU diminuând radiația împrăștiată, care a fost indicată a fi cauza cancerului secundat radioindus, iar timpul redus de livrare a tratamentului îmbunătățind confortul pacienților și reducând posibilitatea mișcării intrafracționale. S-a demonstrat că dozele primite de OAR sunt asemănătoare pentru ambele tehnici. Diferențe mici au fost găsite și la indicii de conformitate și omogeneitate, fapt ce ne sugerează că se poate obține o acoperire corespunzătoare a volumelor țintă cu ambele tehnici. Diferențele între valorile obținute pot fi cauzate de unicitatea fiecărei anatomii și plan în parte. Prin studiul nostru am reușit să susținem rezultatele obținute și de alți cercetători care spun că diferențele VMAT și IMRT sunt din ce în ce mai mici și rămân dependente de pacient, operator și tehnica de planificare, strategia de optimizare având în continuare cel mai mare efect asupra calității planului împreună cu abilitățile planificatorului.

Capitolul 5 abordează o altă parte provocatoare a tratamentelor VMAT în cancerul ORL, și anume radioterapia adaptivă (ART). Acest capitol conține informații generale despre factorii fizici și clinici care influențează tratamentul și sursa necesității replanificării tratamentului. Cu ajutorul imagisticii din ce în ce mai performante regăsite incorporate în acceleratoarele liniare moderne, putem detecta orice schimbare în anatomia pacientului înainte de fiecare ședință de tratament. Dacă schimbările anatomice sunt majore (tumora scade în volum sau pacientul slăbește/se îngrașă semnificativ) este nevoie de reluarea tuturor pașilor de creare a unui plan de tratament. Pentru a evalua efectele ART folosind tehnica VMAT s-a efectuat un studiu retrospectiv în cadrul clinicii Oncohelp Timișoara unde au fost incluși un total de 13 pacienți cu cancer la nivel ORL care au necesitat replanificare din diverse motive. Pentru fiecare plan de tratament s-au folosit 2/3 nivele de doză: PTVlow (56 Gy), PTVintermediar (63 Gy) și PTVhigh (70 Gy). Numărul mediu de ședințe după care s-a efectuat replanificarea a fost 13. Odată cu efectuarea celui de-al

doilea CT, Planul1 a fost anulat și un alt plan de resimulare (Plan2) a fost făcut pentru numărul de ședințe rămase. Verificarea finală a planului de tratament s-a făcut însumând Planul1 cu Planul 2. S-au urmărit următoarele aspecte: micșorarea tumorii (PTV-ului), micșorarea glandelor parotide și doza încasată de OAR. Pentru această comparație s-a folosit Student's T-test la care am stabilit o valoare de semnificație statistică de $p < 0.05$. De asemenea s-a folosit analiza corelației Pearson pentru a evalua asocierea dintre anumite variabile în funcție de valoarea parametrului r.

Am observat că la fiecare pacient s-a micșorat semnificativ volumul tumoral cu o medie de aproximativ 76.44 cm^3 , 102.81 cm^3 și 47.10 cm^3 , pentru PTVlow, PTVintermediar și PTVhigh, respectiv. În ceea ce privește corelația dintre scăderea volumului PTV-ului și numărul de fracțiuni după care a fost efectuată replanificarea s-a găsit o corelație pozitivă în toate cele 3 cazuri. Pe lângă asta, s-a găsit și o micșorare a glandelor parotide de 14.43 % și 13.23 % pentru cea ipsilaterală și, respectiv, contralaterală. În ceea ce privește dozimetria organelor la risc, pentru toate organele la risc analizate s-a găsit o reducere a dozei finale încasate după replanificare, mai mică decât cea care s-a preconizat la scanarea inițială, dar nesemnificativă din punct de vedere statistic.

Cu ajutorul studiului prezentat am demonstrat că ART prin rescanare, reconturare și replanificare este necesară ori de câte ori apar variații în anatomia pacientului, pentru scăderea dozei la nivelul organelor la risc și maximizarea conformării dozei pentru volumul țintă.

Capitolul 6 și capitolul 7 abordează una dintre cele mai provocatoare părți a radioterapiei pentru cancerul ORL, și anume reiradierea. Recidiva tumorii la pacienți cu cancer ORL este destul de des întâlnită, boala locoregională reapărând la aproximativ 15%-50% dintre pacienți. Radioterapia (combinată sau nu cu chimioterapia) este de cele mai multe ori varianta cea mai fezabilă pentru tratamentul curativ pentru aceste recidive. Capitolul 6 analizează literatura de specialitate din ultimii 12 ani și se focusează pe factorii care influențează rezultatele tratamentului. După analizarea a 15 articole care au trecut de criteriul de selecție impus, am concluzionat că sunt două categorii majore care afectează rezultatele reiradierii: 1) factorii clinici legați de pacient și 2) factorii legați de radioterapie. Astfel, factorii clinici care influențează cel mai mult rezultatul sunt: selecția cu atenție a pacienților eligibili, localizarea anatomică și tipul histologic al tumorii, factori legați de pacient (fumător/ comorbidități). Factorii legați de radioterapie care afectează rezultatele sunt: doza cumulativă, tehnica de iradiere, volumul reiradiat, timpul dintre iradierea tumorii primare și a celei recurente. Pe lângă acești factori, s-a încercat evaluarea influenței tipului de

modulare a intensității (IMRT/VMAT) și a schemei de fracționare, dar acestea au fost neconcludente.

În urma acestor concluzii, am simțit nevoia de a efectua un studiu care să cuprindă pacienții clinicii noastre care au trecut prin reiradiere. Astfel, **capitolul 7** tratează diferențele dozimetrice între planurile de tratament de reiradiere realizate cu fotoni și protoni pentru reiradierea cancerelor ORL pentru 6 pacienți care s-au prezentat la clinica noastră cu recidive locale.

Prima parte a capitolului prezintă generalități despre fizica protonilor pentru o mai bună înțelegere a funcționării radioterapiei cu protoni. A doua parte a capitolului prezintă studiul efectuat în colaborare cu Skandionkliniken, Uppsala, Suedia, care a avut ca scop comparația dozimetrică a planurilor efectuate cu IMRT/VMAT și IMPT (protonterapie cu intensitate modulată).

Pentru acest studiu s-au efectuat 2 planuri de tratament: unul IMRT/VMAT cu care s-a și efectuat tratamentul și o simulare de plan de IMPT. Pentru comparație, s-au urmărit următorii parametri: V98% pentru CTV, indicele de omogenitate (HI), Dmax pentru CTV și dozele pentru OAR (glandele parotide, măduva spinării, trunchiul cerebral, chiasma optică și cristalin). Dozele pentru OAR s-au analizat și individual pentru fiecare plan și cumulat cu planul de la iradierea anterioară cu fotoni. Pe lângă OAR, s-a mai analizat și doza pentru țesutul sănătos din exteriorul ținetei, definit ca Body-PTV.

În ceea ce privește acoperirea țintei, acoperire similară a CTV-ului a fost obținută pentru planurile fotoni și protoni. În ceea ce privește omogenitatea, doar 2 planuri de protoni au prezentat o omogenitate mai bună a dozei decât omologii lor fotonici. Dmax a fost în general mai mare pentru planurile fotonice, cu excepția unui singur pacient, cu diferențe variind de la 0,3-1,9%. Diferențele de doză pentru OAR între planurile de fotoni și protoni sunt diferite pentru fiecare pacient, deoarece locația anatomică a țintei variază de la un pacient la altul. Când organul critic este situat la o distanță < 1 cm de țintă, protejarea acestui organ folosind fascicule de protoni devine dificilă. Astfel, când vine vorba de doza maximă pentru un organ, rezultatele sunt mixte. Pe de altă parte, planurile de protoni au obținut o protecție superioară a glandelor parotide la 4 din 6 pacienți, având doza medie mai mică. Pentru structura Body-PTV, atât doza de D10%, cât și doza medie a fost semnificativ mai mică pentru planurile de protoni, asta fiind cel mai mare avantaj al IMPT.

Astfel, am arătat că este nevoie de individualizarea tratamentului pentru reiradierea cancerelor ORL recurente, alegând tehnica de iradiere care obține raportul terapeutic maxim pentru fiecare pacient în parte. Reiradierea cu protoni pentru pacienții cu tumori din sfera ORL trebuie considerată de la caz la caz și trebuie comparată dozimetric cu alte modalități moderne de radioterapie pentru a selecta cea mai bună abordare.

Capitolul 8, care este ultimul capitol al tezei, are ca scop prezentarea și compararea a doi algoritmi de calcul a dozei de radiație cele mai folosite pentru cazurile de cancer ORL, și anume Algoritmul Analitic Anizotrop (AAA) și Algoritmul Acuros XB (AXB) Dm (doza în mediu). Studiul a analizat planurile a 20 de pacienți cu cancer ORL și a avut ca scop urmărirea diferențelor dozimetrice la trecerea de la algoritmul AAA la AXB. Fiecare pacient a avut prescripție pentru două ținte: PTVhigh (70 Gy) și PTVlow (63 Gy). Pentru toți cei 20 de pacienți s-au creat 3 planuri: unul AAA, unul AXB păstrând același număr de MU, și unul AXB reoptimizat cu parametri inițiali de la planul original AAA. Comparația a urmărit: 1) D95% (acoperirea țintei), 2) HI (omogenitatea planului), 3) Doza maximă pentru PTV, dozele la OAR, 4) rata de trecere gamma (reproductibilitatea planului la accelerator) și 5) numărul de MU.

Pentru PTVhigh, atât pentru D95%, cât și pentru HI și Dmax, a existat diferență semnificativă între cele 3 planuri, de fiecare dată planul AAA arătând superioritate. Pentru PTVlow, diferențele dintre D95 și HI au fost, de asemenea, semnificative statistic, rezultând o acoperire a țintei și omogenitate redusă, atât pentru AXB Reopt cât și pentru AXB MU față de planul original AAA. Chiar dacă diferențele au fost semnificative, planurile AXB Reopt au prezentat diferențe mai mici față de planul original, decât AXB MU. Pentru OAR analizate, s-au obținut rezultate neomogene, diferența de doză fiind notabilă în cazul glandelor parotide, dar ne semnificativă statistic pentru măduva spinării și trunchiul cerebral în planurile AXB Reopt, în timp ce pentru AXB MU a fost în mare parte semnificativă statistic (excepție glanda parotidă ipsilaterală). În ceea ce privește analiza gamma, diferențele dintre planuri sunt minime și ne semnificative statistic, însemnând că ambele planuri, AXB Reopt și AXB MU, sunt la fel de reproductibile ca cel inițial din acest punct de vedere. Pentru planurile reoptimizate a fost analizat numărul total de MU, observându-se că planurile AXB au avut valori în general mai mari, cu o diferență medie de 9,96 MU (1,79%).

Studiul nostru a arătat că planurile de tratament calculate cu AXB Dm sunt sigure pentru a fi utilizate în practica clinică pentru VMAT în cancerele din sfera ORL. Au fost observate diferențe minime între parametrii de acoperire ai țintei și dozele la OAR. Prin urmare, dacă cerința clinică este de a replica AAA (Dw) folosind AXB (Dm), este necesară reoptimizarea planului de tratament pentru a menține acoperirea la volumele PTV pentru toate cazurile ORL.

Cercetarea în vederea realizării acestei lucrări a avut loc în cadrul Asociației Oncohelp Timișoara, în cadrul departamentului de Radioterapie, având acces la toate resursele fizice și de software necesare finalizării obiectivelor propuse.

Lucrarea de față abordează toate aspectele legate de iradierea cancerelor ORL cu tehnica VMAT dintr-o perspectivă amplă care încorporează întreg procesul necesar pentru a efectua un astfel de tratament: verificările periodice ale acceleratoarelor cu care se face tratamentul, tehnicile de iradiere folosite în cancerul ORL, reiradierea cancerelor recurente ORL și diferiți algoritmi de calcul al dozei.