

**UNIVERSITATEA DE VEST DIN TIMIȘOARA**

**FACULTATEA DE FIZICĂ**

**ȘCOALA DOCTORALĂ DE FIZICĂ**

**ASIGURAREA CALITĂȚII ȘI EVALUAREA  
TOXICITĂȚII ÎN RADIOTERAPIA  
STEREOTACTICĂ**

**Conducător de doctorat:**

**Prof. univ. dr. Marcu Loredana Gabriela**

**Student-doctorand:**

**GHEMIȘ DIANA MARIA**

**2024**

## REZUMAT

Fizica medicală este o ramură a fizicii care presupune aplicarea noțiunilor și conceptelor de fizică în domeniul medicinei umane și veterinare în vederea prevenției, a diagnosticării sau tratarea diferitelor patologii. Una din ramurile principale ale fizicii medicale este **radioterapia**, care presupune tratamentul cancerului utilizând radiații ionizante. Radioterapia își are începuturile imediat după descoperirea radiației X dar a avut o evoluție lentă în prima jumătate a secolului XX. Marele salt a venit odată cu invenția dispozitivului de Cobaltoterapie de către H.E.Johns. Acceleratoarele liniare (LINAC) au venit să pună în umbră ceea ce a reprezentat descoperirea anilor '50, fiind utilizate până în prezent în radioterapie, cu multiple modificări, menite să ofere cele mai eficiente tratamente.

Radioterapia presupune livrarea cu acuratețe a unui tratament precis în vederea obținerii unor rezultate clinice favorabile, descrise de literatură sub sintagma “index terapeutic ridicat”. Echipa medicală aflată în spatele unui tratament de radioterapie implică medici radioterapeuți, fizicieni medicali și tehnicieni de radiologie. Realizarea planurilor de tratament și asigurarea calității revin în slujba fizicianului medical și joacă un rol iminent în obținerea celor mai bune rezultate pentru pacienții oncologici.

Utilizarea aparatelor de cobaltoterapie a presupus realizarea planurilor de tratament bidimensional (radioterapie 2D), iar odată cu introducerea acceleratoarelor liniare și a colimatoarelor multilamă (multi-leaf colimator – MLC) a luat naștere radioterapia 3D conformală, care, după cum îi spune și numele, permite conformarea dozelor de radiații la volumul țintă. Evoluția tehnologiei aduce în radioterapie tehnicile speciale precum: radioterapia cu intensitate modulată (IMRT) și radioterapia modulată volumetric (VMAT), care presupune livrarea dozelor prescrise mult mai precis și reducerea dozelor de radiații pentru țesutul sănătos.

Pentru anumite anatomii, în vederea obținerii unui bun control tumoral, s-a arătat eficiența livrării unor doze mari de radiații într-un timp mai scurt (hipofracționare). În ultimele decenii, s-au dezvoltat modalități diferite de livrare a tratamentelor de radioterapie care presupun administrarea unor doze mari de radiații, bine focalizate (cu precizie milimetrică), într-un interval scurt de timp, printre care se numără și **radioterapia stereotactică**. Radioterapia stereotactică poate să fie implementată de diverse dispozitive medicale: GammaKnife, CyberKnife și acceleratoare

liniare; acestea din urmă beneficiind de posibilitatea operării cu fascicule special create pentru acest scop, și anume *fascicule fără filtru de netezire (flattening filter free – FFF)*. Avantajul fizic al radioterapiei stereotactice constă în gradientul mare de doză la limitele volumului tumoral și protejarea organelor la risc aflate în imediata vecinătate a acestora. Provoacă radioterapiei stereotactice apare la asigurarea calității, care implică dozimetria unor câmpuri mici de radiații și care necesită o mai bună înțelegere din punct de vedere dozimetric.

Tratamentele cu acceleratoare liniare medicale au reprezentat un salt important în domeniul radioterapiei, implicând și o dezvoltare a domeniului fizicii medicale. Livrarea tratamentelor de înaltă precizie cu ajutorul acceleratorului liniar presupune efectuarea unor măsurători dozimetrice prealabile care validează acuratețea tratamentelor.

Lucrarea de față analizează avantajele și provocările aduse de introducerea utilizării fasciculelor fără filtre de netezire în radioterapia stereotactică și este concepută să contribuie cu un plus la literatura de specialitate, atât pe plan național cât și internațional, prin aducerea în prim plan a unui subiect prea puțin ”atins” de normele de actualitate în vigoare pe teritoriul țării: (1) analiza dozimetrică specifică radioterapiei stereotactice din etapa de comisionare a unui accelerator liniar medical, (2) analiza comparativă a utilizării în planificarea tratamentului a fasciculelor de fotoni standard versus a fasciculelor de fotoni fără filtru de netezire și (3) asigurarea calității planurilor de tratament stereotactice utilizând noi dispozitive dozimetrice dedicate stereotaxiei atât în medii omogene (cerebral) cât și în medii neomogene (pulmonar).

Analiza dozimetrică a caracteristicilor fasciculelor de fotoni are loc retrospectiv, utilizând datele de fascicul colectate pe parcursul procesului de comisionare a trei acceleratoare liniare medicale din trei centre de radioterapie diferite ca locație, aparținând lanțul clinicilor MedEuropa, în ordinea instalării acestora. Acceleratoarele liniare provin din centrele din București, Oradea și Brașov, fiind selectate în baza criteriului de operare duală, atât cu fascicule standard cât și cu fascicule FFF. Analiza retrospectivă a fost cea mai potrivită opțiune pentru realizarea acestui studiu din considerente de timp și resurse, măsurătorile de fascicul din cadrul procesului de comisionare fiind de lungă durată, drept urmare nu au putut fi repetate pentru a nu interfera cu desfășurarea activității clinice. Datele provenite de la cele trei acceleratoare liniare au fost reanalizate sub criteriile dozimetrice mai stricte și au fost excluse câmpurile de radiații mari (ce depășesc  $10 \times 10 \text{cm}^2$ ) datorită faptului că pentru livrarea tratamentelor stereotactice sunt implicate

câmpuri de radiații de mici dimensiuni. Analiza datelor a avut drept referință datele oferite de către producător și s-a urmărit de asemenea și compatibilitatea dozimetrică dintre cele trei acceleratoare implicate.

Utilizarea fasciculelor de fotoni în sistemul de plan de tratament în vederea planificării tratamentelor stereotactice a fost studiată comparativ pe un lot de pacienți tratați pentru metastaze cerebrale, realizându-se planuri de tratament atât cu fascicule standard de fotoni cât și cu fascicule FFF în vederea analizei dozimetrice a rezultatelor oferite de cele două tipuri de fascicule cu scopul de a evidenția potențialele beneficii ale fasciculelor neaplatizate.

Tratamentele cu radiații nu sunt livrate pacientului fără efectuarea unei verificări prealabile, care atestă faptul că planul de tratament conceput în sistemul plan de tratament este livrabil și în concordanță cu valorile cerute. Asigurarea calității planurilor de tratament stereotactice presupune utilizarea unor dispozitive dozimetrice moderne, adaptate cerințelor unor astfel de planuri complexe și care permit măsurarea atât a fasciculelor standard cât și a fasciculelor FFF. Verificarea planurilor de tratament vine în sarcina fizicianului medical, care efectuează o măsurătoare individuală pentru fiecare tratament și care poate ocupa foarte mult timp fizic. Obiectivul a fost de a propune și valida o metodă mai rapidă, ușor simplificată de efectuare a verificării planurilor de tratament care reduce timpul și manopera fizicianului medical. Utilizarea noului dispozitiv PTW Octavius 1600SRS (PTW Freiburg) împreună cu metoda de calibrare propusă va fi abordată atât în medii omogene, cum sunt tumorile cerebrale, cât și în medii neomogene, cu tumori mobile, localizate la nivel pulmonar.

Lucrarea de față este structurată în 6 capitole care prezintă rezultatele cercetării în domeniul radioterapiei stereotactice, precum și perspectivele de cercetare care au luat naștere pe parcursul studiului desfășurat în acest domeniu.

**Secțiunea I** este concepută ca parte teoretică care include noțiuni teoretice de bază precum și o analiză critică a literaturii de specialitate în vederea identificării provocărilor din domeniul radioterapiei stereotactice cu scopul de a găsi posibile noi direcții de cercetare.

**Capitolul 1** abordează aspectele generale ale radioterapiei stereotactice evaluate prin prisma unei analize critice asupra literaturii de specialitate care include atât aspecte de radiochirurgie cât și aspecte cu privire la radioterapia stereotactică corporală. La nivelul țării noastre, radioterapia a luat amploare de mai bine de 10 ani odată cu trecerea accelerată de la

aparatele de cobaltoterapie la acceleratoare liniare medicale, dar avem în continuare o serie de provocări și lipsuri în acest domeniu. Dispozitivele medicale utilizate și modul acestora de operare sunt de asemenea incluse în acest capitol.

Literatura ne arată că stereotaxia a devenit mai populară abia în ultimii ani și este utilizată și pentru alte localizări anatomice decât sfera capului (ficat, prostată, col uterin, esofag, etc.). Rezultatele clinice pentru SBRT cu FFF pentru tumorile pulmonare arată rezultate promițătoare în ceea ce privește controlul tumoral, supraviețuirea post-iradiere, gestionarea toxicităților acute și tardive, adesea superioare comparativ cu cele raportate în literatura de specialitate pentru radioterapia standard. SBRT pentru tumorile hepatice oferă rezultate satisfăcătoare în ceea ce privește controlul local, fără incidența bolilor hepatice induse de radiații. Studiile efectuate asupra tumorilor de prostată și de col uterin tratate cu SBRT au raportat toxicități ușoare, precoce și au redus semnificativ timpul total de tratament, crescând astfel confortul pacientului. Chirurgia stereotactică (SRS) aduce beneficii importante pentru pacienții cu tumori cerebrale: timp de tratament redus (datorită hipofracționării sau iradierii într-o singură ședință) și toxicități reduse datorită reducerii dozelor pentru organele la risc. În cazul iradierii la nivel cerebral, unde organele la risc sunt adiacente volumului țintă, gradientul de doză mare este esențial. Erorile produse de mișcări sunt mai bine controlate cu un timp de tratament redus.

În **Capitolul 2** sunt prezentate aspecte legate de procesele de acceptanță și comisionare ale unui accelerator liniar medical care include caracteristicile fasciculelor generate de aceste dispozitive. Caracteristicile unui fascicul de radiații sunt elemente cheie în cadrul procesului de realizare a unui plan de tratament și acestea sunt măsurate și analizate cu deosebită atenție de către echipa de fizicieni medicali, conform unor protocoale naționale și internaționale. Optimizarea acceleratoarelor liniare medicale, implicate în livrarea tratamentelor stereotactice, în vederea obținerii unor fascicule identice dozimetric reprezintă o provocare pentru furnizor, indiferent de compania producătoare. Beneficiile aduse echipei medicale, dar și pacientului, sunt o motivație suficientă pentru a justifica instalarea unor acceleratoare liniare identice dozimetric.

**Capitolul 3** abordează un punct cheie al radioterapiei și anume, asigurarea calității aparaturii medicale și a planurilor de tratament în radioterapie care revine în sarcina fizicianului medical. În România, asigurarea calității în radioterapie se realizează sub normele Comisiei Naționale pentru Controlul Activităților Nucleare (CNCAN). La nivelul acestor norme există o

serie de curențe care se pot completa cu ajutorul protocoalelor și ghidurilor internaționale. În ceea ce privește stereotaxia, toleranțele admise pentru parametrii evaluați capătă o altă conotație și necesită o analiză suplimentară care a fost atent compactată în câteva ghiduri internaționale care au dat naștere structurării verificărilor unui dispozitiv medical în verificări: zilnice, lunare și anuale. Cel mai recent protocol în vigoare, specific tratamentelor stereotactice, este TG142 emis de către Asociația Americană de Fizică Medicală (AAPM) și a fost cu succes implementat în cadrul clinicilor în care mi-am realizat cercetarea. Aplicabilitatea protocolului TG142 este descrisă concret în acest capitol.

**Secțiunea a II-a** include trei capitole care fac referire la cercetarea propriu zisă și prezintă rezultatele și contribuțiile personale aduse domeniului radioterapiei.

**Capitolul 4** prezintă aspecte legate de procesele de acceptanță și comisionare ale acceleratoarelor liniare medicale compatibile dozimetric. Datele de fascicul generate de trei LINAC-uri de tip Elekta VersaHD și Infinity au fost analizate și intercomparate cu scopul de a pune în evidență compatibilitatea lor dozimetrică. Cea mai amplă analiză care presupune o comparare individuală a fiecărei măsurători cu măsurătoarea de referință se regăsește în anexa 1. Acceleratoarele liniare medicale identice dozimetric permit interschimbarea pacienților fără refacerea planului de tratament sau permit echipei de fizicieni efectuarea verificării planurilor de tratament pe oricare din acceleratoarele compatibile. Analiza dozimetrică a datelor de fascicul și compararea acestora cu datele raportate în literatura de specialitate confirmă faptul că cele trei acceleratoare liniare implicate în acest studiu sunt compatibile din punct de vedere dozimetric, prezentând mici variații ale parametrilor, acceptabile clinic și pentru a livra tratamente stereotactice. Valorile raportate sunt în concordanță cu datele raportate și de alte studii, cu mici variații, conform celor prezentate în acest capitol.

Datele de fascicul analizate au evidențiat compatibilitatea dozimetrică dintre cele trei dispozitive medicale, cu criteriile de acceptanță a analizei gamma cu o diferență de doză de 1% și o distanță până la acord de 1mm, impuse de către protocoalele interne. Au fost analizate profilele de doză, cu caracteristicile specifice (planeitate, simetrie, penumbră, dimensiune de câmp), randamentul în profunzime și factorii de output, toate datele colectate fiind în concordanță cu datele din literatură.

Tratamentele stereotactice implementate cu acceleratoare liniare au apărut pentru prima dată ca și metodă de tratament a tumorilor cerebrale și este și astăzi folosită în deosebi în această direcție. **Capitolul 5** prezintă procesul de realizare a planurilor de tratament pentru stereotaxia la nivel cerebral și aspectele de analiză și evaluare a calității și eficienței acesteia. Sunt abordate aspecte cu privire la realizarea și evaluarea planurilor de tratament, precum și la evaluarea pacientului. Realizarea planurilor de tratament de stereotaxie se realizează utilizând fascicule de fotoni, fie ele aplatizate sau neaplatizate. Ultimele două decenii au adus în prim plan utilizarea fasciculelor FFF în stereotaxie și beneficiile clinice ale acestora. În acest capitol se prezintă o analiză comparativă a planurilor de tratament stereotactice pentru metastaze cerebrale optimizate cu fascicule de fotoni aplatizate și fascicule de fotoni neaplatizate, în vederea analizei dozimetrice și a parametrilor fizici implicați. Concluziile acestui studiu trebuie văzute în lumina unor posibile limitări. Limitarea principală este dimensiunea redusă a coortei (18 pacienți), care poate avea un impact asupra generalizării datelor. Rezultatele clinice și dozimetrice obținute sunt încurajatoare și indică faptul că aplicabilitatea unor scheme de stereotaxie fracționată este posibilă și în centrele medicale unde acceleratoarele liniare operează doar cu fascicule standard, singurul dezavantaj fiind timpii prelungiți de tratament.

**Capitolul 6** a luat naștere ca o consecință a capitolului 5 și prezintă un pas indispensabil din procesul de tratament al unui pacient care este supus radioterapiei. Un pas premergător esențial tratamentelor stereotactice îl reprezintă asigurarea calității planurilor de tratament. Acest pas revine în slujba fizicianului medical, care premergător inițierii tratamentului, realizează asigurarea calității din punct de vedere dozimetric cu scopul de a evalua capacitatea aparatului de livrare precisă a tratamentului și precizia acestuia prin compararea planului de tratament obținut în sistemul de plan de tratament și cel livrat de acceleratorul liniar. Asigurarea calității planurilor de tratament stereotactice aduce în prim plan o provocare pentru fizicienii medicali, mai exact, influența debitului mare de doză a fasciculelor fără filtru de netezire care impactează detectorii utilizați. O nouă metodă de calibrare a detectorilor pentru fasciculele FFF este propusă și aplicată planurilor de tratament stereotactice la nivel cerebral și ulterior este confirmată prin aplicarea acesteia în validarea planurilor de tratament din medii neomogene (tumori pulmonare). În timp ce rezultatele analizei gamma ale metodei noastre de calibrare propuse sunt similare cu cele raportate de literatura limitată, asigurarea eficienței metodei propuse ar necesita un număr mai mare de

pacienți. Rezultatele acestei lucrări pot fi considerate valoroase pentru un studiu preliminar despre FFF QA și justifică cercetarea în cohorte mai mari de pacienți.

Cercetarea în vederea realizării acestei lucrări a avut loc în cadrul clinicii MedEuropa din Oradea, în cadrul departamentului de Radioterapie, având acces la toate resursele fizice și de software necesare finalizării obiectivelor propuse.

Lucrarea de față abordează un subiect de actualitate din domeniul radioterapiei, și anume radioterapia stereotactică, dintr-o perspectivă foarte amplă care încorporează întreg procesul necesar pentru a efectua un astfel de tratament: de la comisionarea dispozitivului medical implicat până la efectuarea, livrarea și verificarea planului de tratament. Unul din scopurile acestei lucrări a fost de a implementa protocoalele internaționale cu privire la asigurarea calității în domeniul radioterapiei deoarece la nivel național acest aspect nu este actualizat.