INTENZITÁSMODULÁLT ÉS KÉPVEZÉRELT BESUGÁRZÁSI TECHNIKÁK DOZIMETRIAI ELEMZÉSE

PhD tézisfüzet

STELCZER GÁBOR

Témavezető: dr. PESZNYÁK CSILLA

Készült: BME, Nukleáris Technikai Intézet

Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ

Fizikai Tudományok Doktori Iskola

BME, Budapest

2021

A kutatások előzménye

A 2000-es években elterjedt intenzitásmodulált sugárterápia (IMRT) segítségével nagy dózisgradienst tudunk létrehozni a céltérfogat határán és a nagy dózissal lefedett térfogat képes pontosan követni a szabálytalan alakú céltérfogatokat is [1]. IMRT-s kezelések esetén sok besugárzási irányt használunk és minden irányból intenzitásmoduláció segítségével létrehozott inhomogén fotonfluxust alkalmazunk. Adott irányból nem egy, a teljes térfogatot lefedő mezőt, hanem sok kisebb almezőt, úgynevezett szegmenst hozunk létre a soklamellás kollimátor (MLC) segítségével. Ezek összessége adja a kívánt fotonfluxuseloszlást. Ehhez kezdetben 7-13 db statikus mezőirányt használtak és az MLC mozgása, azaz a szegmensek kialakítása közben a sugárzást leállították. Ezt a technikát hívjuk „step and shoot" IMRT (SS) kezelésnek. Az MLC továbbfejlesztésével lehetőség nyílt a lamellák dinamikus, sugármenet közbeni mozgatására. Ezzel jelentősen csökkentek a kezelési idők. „Sliding window" IMRT (SW) technikának hívjuk azt, amikor a nyalábok még statikus 7-13 irányból érkeznek, de a sugármenet megszakítása nélkül a lamellák folyamatos mozgással modulálják az adott irány dózisintenzitását. 2007-től kezdődően jelentek meg a piacon a térfogatmodulált ívterápiás kezelési technikák (VMAT), melyek során a nyalábirány folyamatos változtatása közben (beteg körüli forgás) a sugármenet megszakítása nélkül az MLC folyamatosan modulálja a fotonfluxust.

A sugárterápiás gyakorlatban a klinikai céltérfogatot (CTV) egy biztonsági zónával kibővítve hozzuk létre a tervezési céltérfogatot (PTV). A biztonsági margó nagysága a teljes sugárterápiás folyamat célzási pontosságától függ, amit jelentősen javítanak az úgynevezett képvezérelt sugárterápiás (IGRT) technikák. IGRT esetén a kezelések előtt, illetve közben képet alkotunk a betegről, és ezt az információt felhasználva csökkentjük a kezelések közötti (interfrakcionális), illetve a kezelés közbeni (intrafrakcionális) beállítási hibákat.

Az iparilag fejlett országokban és Magyarországon is az emlőrák a nők leggyakoribb rosszindulatú daganata. Az elmúlt évtizedekben a korai stádiumú emlődaganatok lokális kezelésére általánosan elfogadottá vált az emlőmegtartó műtét utáni teljes maradék emlő sugárterápiája [2,3]. Bizonyos alacsony kockázatú betegcsoportnál felmerült, hogy elegendő csak a tumorágy és annak közvetlen környezetének sugárkezelése [4,5]. A kisebb térfogat lehetővé teszi magasabb napi dózisok és így a gyorsított (akcelerált) kezelés alkalmazását. Az akcelerált parciális emlőradioterápia (APERT) eredményei megfelelő betegszelekció és minőségbiztosítás mellett összemérhetők a teljesemlő-besugárzás eredményeivel [6]. Kezdetben az APERT kezeléseket brachyterápiás módszerekkel végezték. Az első hosszú követési idővel rendelkező teleterápiás APERT vizsgálatok 3D-s konformális sugárterápiával zajlottak.

Az Országos Onkológiai Intézet (OOI) Sugárterápiás Központjában az első teleterápiás APERT vizsgálatot 2006 és 2014 között végezték szekvenciális, fázis II klinikai tanulmány keretein belül. Ennek első lépéseként a 3D-s konformális sugárterápia (3D-KRT) került

bevezetésre [7], majd 2011-ben, második lépésként a képvezérelt, intenzitásmodulált sugárterápia (IG-IMRT) [8]. A folyamatos technikai fejlesztéseknek köszönhetően többféle IMRT és többféle IGRT technika alkalmazása lehetséges APERT kezelésekhez a világban és intézetünkben is. Doktori értekezésemben megvizsgáltam, hogy dozimetriai szempontból kiválthatók-e az eddig alkalmazott brachyterápiás illetve 3D-KRT technikák az új intenzitásmodulált és képvezérelt besugárzási technikákkal APERT esetén.

Célkitűzések

1. Akcelerált parciális emlőradioterápia (APERT) esetén az SS, SW és VMAT IMRT tervek dozimetriai elemzése és összehasonlítása 3D-KRT tervekkel, valamint a klinikai alkalmazásra ajánlott technika meghatározása.
2. APERT-nél elérhető különböző IGRT modalitások dózisterhelésének mérése és összehasonlítása különböző lineáris gyorsítókon.
3. A 2011 és 2014 között végzett APERT IMRT fázis II-es vizsgálat során alkalmazott „in-room" kV CT-s verifikációs technika betegbeállítási hibáinak és a kezeléshez ajánlott CTV – PTV biztonsági zóna nagyságának a meghatározása.
4. Dozimetriai szempontból a non-invazív intenzitásmodulált teleterápia létjogosultságának igazolása az invazív brachyterápia mellett APERT esetén.
5. A légzőmozgást követő sztereotaxiás APERT kezelések biztonságos bevezetése a klinikai gyakorlatba robotkaros lineáris gyorsítón.
6. A különböző modern lineáris gyorsítókkal elérhető geometriai pontosság méréssel történő meghatározása „end-to-end" tesztek segítségével.

Vizsgálati módszerek

A három különböző IMRT és a 3D-KRT technikák dozimetriai összehasonlításához véletlenszerűen választottam ki 40, korábban az Országos Onkológiai Intézetben APERT kezelésben részesült beteg anyagát. Terveket készítettem mind a négy besugárzási technikával, majd kielemeztem azokat dozimetriai és gyakorlati szempontok alapján. Az elemzésben vizsgáltam a céltérfogat és a védendő szervek dózisparamétereit, valamint a dóziseloszlások homogenitását, konformitását és tervminőség indexét. A statisztikai elemzések során minden paraméter esetén először a normalitást ellenőriztem. Normál eloszlás esetén ismételt méréses ANOVA-t és Tukey post hoc tesztet, míg annak hiányában Friedman tesztet és Dunn post hoc tesztet alkalmaztam.

Vizsgálatom célja volt összehasonlítani 4 különböző gyártmányú lineáris gyorsítón elérhető 5 különböző képalkotási technikát dózisterhelés és képminőség szempontjából. 31003 Farmer típusú ionizációs kamrát használtam a pontdózismérésekhez. A dózisszámításhoz a

TRS-398-ban megadott formalizmust használtam. A méréseket a szövetekvivalens anyagból készült és 3 féle inhomogenitást (tüdő, csont és normál szövet) tartalmazó CIRS Model 74-007 IMRT Thorax fantomban végeztem. A 2D-s planáris képalkotások képminőségét LEEDS TOR 18FG fantommal, míg a 3D-s képalkotásokat Catphan 604 képminőség fantommal vizsgáltam felbontás és kontraszt szempontjából.

15 beteg esetén vizsgáltam a Siemens Artiste gyorsítón kV-os CT „on-rail" rendszerrel készült verifikációs képeket. Elemeztem a betegbeállítási pontosságot és a betegenkénti 9 verifikációs képsorozat segítségével kiszámítottam a szisztematikus és random hibák nagyságát a populációra vonatkozóan. A van Herk formula segítségével meghatároztam az ajánlott biztonsági zónák nagyságát.

Az interstitialis brachyterápia (IBT) és az SW IMRT technika dozimetriai összehasonlításához 34 korábban tűzdeléssel kezelt APERT-es beteget választottam véletlenszerűen. A közös CT képkészletnek, kontúroknak és dozírozásnak köszönhetően az elemzés tisztán a technikák közötti különbségeket mutatja. Az egyetlen különbséget az jelentette, hogy míg IBT esetén a céltérfogatot a CTV jelenti, addig IMRT esetén az 5 mm-es biztonsági zónával növelt PTV használata szükséges. A technikákat összehasonlítottam a céltérfogat ellátottsága és a védendő szervek terhelése szempontjából is. A statisztikai elemzések során a szignifikáns eltérések meghatározásához páros Wilcoxon előjel tesztet alkalmaztam a Statistica szoftverrel.

A vizsgálatban úgynevezett „end-to-end" mérési sorozatot végeztem el két modern lineáris gyorsító (CyberKnife és TrueBeam) célzási pontosságának meghatározásához. A teszt során egy antropomorf koponyafantom közepében elhelyezett „Ball Cube II" inzertben található gömb alakú céltérfogatot kell besugarazni. Az inzertbe két egymásra merőleges, lézervágással készített méretpontos EBT3 Gafchromic film kerül, melyeken pontosan ismert a gömb helyzete. A mérési sorozat első lépéseként készíteni kell egy tervezési CT-t az összeszerelt fantomról, berajzolni a gömb alakú céltérfogatot, majd készíteni kell egy olyan besugárzási tervet, melyben a 70%-os izodózisgörbe minél konformálisabban illeszkedik a gömb felszínéhez. A teljes célzási pontosság meghatározásához egy szoftver segítségével meghatározzuk a dóziseloszlás középpontjának síkbeli eltérését a filmek középpontjához viszonyítva. Eredményül megkapjuk a vertikális, laterális és longitudinális hibákat, valamint ezek vektoriális összegét, mint teljes célzási hibát.

Új tudományos eredmények

Az új tudományos eredményeimet az alábbi tézispontok foglalják össze:

T1) Bizonyítottam, hogy akcelerált parciális emlő sugárterápia (APERT) esetén a legmegfelelőbb teleterápiás technika a „sliding window" (SW) IMRT. A 3D konformális sugárterápiával kedvezőbb néhány dozimetriai paraméter a non-koplanáris mezőelrendezésnek köszönhetően, mely azonban jelentős gyakorlati hátrányokkal jár. Az IMRT technikák közül a térfogatmodulált ívterápiával érhető el a legnagyobb fokú dóziskonformitás és a legrövidebb kezelési idő, azonban a legtöbb védendő szerv dózisterhelése kis dózisok esetén nagyobb, mint a többi technikánál. A SW IMRT technika viszonylag rövid kezelési idővel, kiváló homogenitással, jó konformitással bír és alkalmazásakor a védendő szervek terhelései messze a protokollban rögzített dóziskorlátok alatt maradnak. [P1, P2, P3]

T2) Méréssel meghatároztam az APERT esetén alkalmazható képvezérlési technikák dózisterhelését és képminőségét négy különböző gyártmányú lineáris gyorsítón. Amennyiben a tumorágy közvetlen közelébe lehetőség van aranymarkereket behelyezni, akkor a legalacsonyabb dózisterheléssel és legjobb képminőséggel járó kV képpár az ajánlott technika. Aranymarkerek hiányában a tumorágy helyzetének meghatározásához 3D CT képalkotás szükséges, melyek közül a kV-CBCT a legjobb módszer. Azonos képalkotási paraméterek alkalmazása esetén nem volt szignifikáns különbség a különböző lineáris gyorsítók képminősége között. MV képpárok esetén a legalacsonyabb dózist a TrueBeam gyorsítón mértem. kV képpárok esetén közel azonos dózist mértem a TrueBeam és a Synergy készülékeken, azonban a CyberKnife képalkotásának dózisa mindkettőnél jelentősen alacsonyabb volt. A két kV-CBCT képalkotásra képes gyorsító között nem volt jelentős különbség. [P4, P5]

T3) Meghatároztam az alkalmazott képvezérlési módszer pontosságát a 2011 és 2014 között végzett fázis II-es APERT vizsgálat 15 betegének képi verifikációjának elemzésével. Megállapítottam, hogy a fektető rendszer hiányosságai, a szükséges asztalforgatások és a nem megfelelő képi regisztrációs módszerek használata miatt az általam számolt ajánlott biztonsági zóna értékek nagyobbak az alkalmazott 5 mm-nél. Módosítottam a képvezérlési és betegbeállítási protokollt. [P6]

T4) Igazoltam, hogy dozimetriai szempontból az SW IMRT nem rosszabb az interstitialis brachyterápiánál (IBT), ezzel alátámasztva a teleterápiás APERT kezelések klinikai alkalmazhatóságát. Bizonyítottam, hogy a céltérfogat és a szív szempontjából jobbak a teleterápiás kezelések. A többi védendő szerv dózisát tekintve jobb eredmények érhetők el IBT alkalmazásával, azonban a várható mellékhatások kockázata IMRT-vel is megfelelően alacsonyan tartható. [P7, P8]

T5) Megállapítottam, hogy robotkaros lineáris gyorsítóval (CyberKnife) a légzéskövető sztereotaxiás APERT kezelések biztonsággal végezhetők. Bizonyítottam, hogy e technika a non-koplanáris mezőelrendezés előnyeinek, illetve a légzéskövetéssel és intrafrakcionális képvezérléssel elérhető 2 mm-es CTV-PTV biztonsági zónának köszönhetően valós alternatívája lehet az invazív interstitialis brachyterápiának. [P9]

T6) Méréssel meghatároztam majd összehasonlítottam a CyberKnife és a TrueBeam készülékek teljes célzási pontosságát „end-to-end" tesztek segítségével. Megállapítottam, hogy a CyberKnife pontossága 0,36 mm, míg a TrueBeam készüléké 0,48 mm, így mindkettő a megengedhető 0,95 mm-es határérték alatt van. Megállapítottam továbbá, hogy a TrueBeam készülék esetén a non-koplanáris kezelések teljes célzási pontossága 0,53 mm, míg a koplanáris kezeléseké 0,43 mm. Eredményeim alapján ezen készülékek bármelyike biztonsággal használható olyan hipofrakcionált kezelések végrehajtására, mint az APERT. [P10]

A tézispontokhoz kapcsolódó tudományos közlemények

[P1] **Stelczer G**, Major T, Mészáros N, Polgár Cs, Pesznyák Cs. External beam accelerated partial breast irradiation: dosimetric assessment of conformal and three different intensity modulated techniques. *Radiology and Oncology* 53 (1) pp. 123-130 (2019)

[P2] **Stelczer G**, Major T, Mészáros N, Polgár Cs, Pesznyák Cs. Modern besugárzási technikák dozimetriai összehasonlítása gyorsított részleges külső emlőbesugárzásnál. *Magyar Onkológia* 60 pp. 305-311 (2016)

[P3] **Stelczer G**, Mészáros N, Pesznyák Cs, Major T, Polgár Cs. Dosimetric comparison of intensity-modulated and 3D conformal accelerated partial breast irradiation. *Radiotherapy and Oncology* 111 (Suppl. 1) pp. S191-S192 (2014)

[P4] **Stelczer G**, Tatai-Szabo D, Major T, Mészáros N, Polgár Cs, Pálvölgyi J, Pesznyák Cs. Measurement of dose exposure of image guidance in external beam accelerated partial breast irradiation: Evaluation of different techniques and linear accelerators. *Physica Medica* 63 pp. 70-78 (2019)

[P5] **Stelczer G**, Tatai-Szabó D, Pálvölgyi J, Major T, Polgár Cs, Pesznyák Cs. Dose of different image guidance techniques in breast radiotherapy. *In: Proc. Of the 8th AAMP conference, Novi Sad, Serbia, 25-27 May 2017.* pp. 144-148 (2017)

[P6] **Stelczer G**, Tatai-Szabó D, Mészáros N, Pesznyák Cs, Major T, Polgár Cs. Image guidance with surgical clips in accelerated partial breast irradiation. *In: Proc. of the 6th Alpe-Adria Medical Physics Meeting, Budapest, Hungary, 29-31 May 2014.* pp. 43 (2014)

[P7] **Stelczer G**, Pesznyák Cs, Mészáros N, Polgár Cs, Major T. Partial breast irradiation with brachy- and teletherapy: comparative dosimetry of treatment plans. *Radiotherapy and Oncology* 119 (Suppl. 1.) pp. S928-S929 (2016)

[P8] Major T, **Stelczer G**, Pesznyák Cs, Mészáros N, Polgár Cs. Multicatheter interstitial brachytherapy versus intensity modulated external beam therapy for accelerated partial breast irradiation: A comparative treatment planning study with respect to dosimetry of organs at risk. *Radiotherapy and Oncology* 122 (1) pp. 17-23 (2017)

[P9] **Stelczer G**, Kontra G, Jánváry L, Major T, Pesznyák Cs, Polgár Cs. Légzéskövető kezelési technikák az Országos Onkológiai Intézet CyberKnife készülékén. *Magyar Onkológia* 63 (2) pp. 158-159 (2019)

[P10] **Stelczer G**, Szegedi D, Major T, Polgár Cs, Pesznyák Cs. Comparison of geometrical accuracy of different SRS delivery systems with end-to-end tests. *Radiotherapy and Oncology* 133 pp. S948–S949 (2019)

További tudományos közlemények

[P11] **Stelczer G**, Major T, Kontra G, Pesznyák Cs. Independent MU calculations with PTW DIAMOND. *In: Proc. of the 5th Alpe-Adria Medical Physics Meeting, Trieste, Italy, 3-5 May 2012.*

[P12] Mészáros N, Major T, **Stelczer G**, Zaka Z, Mozsa E, Pukancsik D, Takácsi-Nagy Z, Fodor J, Polgár Cs. Implementation of image-guided, intensity modulated accelerated partial breast irradiation – Three-year results of a phase II clinical study. *Strahlenth. und onk.* 193 (1) pp. 70-79 (2017)

[P13] Fröhlich G, Mészáros N, Smanykó V, **Stelczer G**, Herein A, Polgár Cs, Major T. Is stereotactic CyberKnife radiotherapy or multicatheter HDR brachytherapy the better option dosimetrically for accelerated partial breast irradiation? *BRACHYTHERAPY* In press. doi: 10.1016/j.brachy.2020.10.003.

[P14] Mészáros N, Smanykó V, Major T, **Stelczer G**, Jánváry L, Kovács E, Bahéri M, Zaka Z, Pukancsik D, Takácsi-Nagy Z, Polgár Cs. Implementation of Stereotactic Accelerated Partial Breast Irradiation Using Cyber-Knife – Technical Considerations and Early Experiences of a Phase II Clinical Study. *POR* 26 (4) pp. 2307-2313 (2020)

[P15] Jorgo K, Polgár Cs, Major T, **Stelczer G**, Herein A, Pócza T, Gesztesi L, Ágoston P. Acute and Late Toxicity after Moderate Hypofractionation with Simultaneous Integrated Boost (SIB) Radiation Therapy for Prostate Cancer. A Single Institution, Prospective Study. *POR* 26 (2) pp. 905-912 (2020)

[P16] Major T, Polgár Cs, Jorgo K, **Stelczer G**, Ágoston P. Dosimetric comparison between treatment plans of patients treated with low-dose-rate vs. high-dose-rate interstitial prostate brachytherapy as monotherapy: Initial findings of a randomized clinical trial. *BRACHYTHERAPY* 16 (3) pp. 608-615 (2017)

Hivatkozások

1. Court LE, Balter P, Mohan R. *Principles of IMRT*. 2015. doi:10.1007/978-4-431-55486-8_2
2. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, et al. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med*. 1995;332(14):907-911. doi:10.1056/NEJM199504063321402
3. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1233-1241. doi:10.1056/NEJMoa022152
4. Vicini FA, Kestin LL, Goldstein NS. Defining the clinical target volume for patients with early-stage breast cancer treated with lumpectomy and accelerated partial breast irradiation: A pathologic analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60(3):722-730. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.04.012
5. Fisher ER, Costantino J, Fisher B, Redmond C. Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project (protocol 4): Discriminants for 15-year survival. *Cancer*. 1993;71(6):2141-2150. doi:10.1002/1097-0142(19930315)71:6+<2141::AID-CNCR2820711603>3.0.CO;2-F
6. Polgár C, Fodor J, Major T, Sulyok Z, Kásler M. Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: Ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiother Oncol*. 2013;108(2):197-202. doi:10.1016/j.radonc.2013.05.008
7. Mózsa E, Mészáros N, Major T, et al. Accelerated partial breast irradiation with external beam three-dimensional conformal radiotherapy: Five-year results of a prospective phase II clinical study. *Strahlentherapie und Onkol*. 2014;190(5):444-450. doi:10.1007/s00066-014-0633-1
8. Mészáros N, Major T, Stelczer G, et al. Accelerated partial breast irradiation with 3-dimensional conformal and image-guided intensity-modulated radiotherapy following breast conserving surgery – 7-Year results of a phase II trial. *Breast*. 2020;54:222-228. doi:10.1016/j.breast.2020.10.010