

Akciğer Kanseri SBRT Uygulamalarının RTOG 0915 Protokolüne Uygun Doz Sınırlamalarına Göre Oluşturulan 3B Konformal Ark ve VMAT SBRT Planlarının Karşılaştırılması

¹Acibadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Radyasyon Onkolojisi, İstanbul

Burak Başlangıç¹, Görkem Güngör¹, Gökhan Aydın¹, Melih Uluer¹, Mustafa Karademir¹, Bülent Yapıcı¹, Bilgehan Şahin¹, Banu Atalar¹, Enis Özyar¹

Burak Başlangıç, Medikal Fizik Uzm.
Görkem Güngör, Medikal Fizik Uzm.
Gökhan Aydın, Medikal Fizik Uzm.
Melih Uluer, Medikal Fizik Uzm.
Mustafa Karademir, Medikal Fizik Uzm.
Bülent Yapıcı, Medikal Fizik Uzm.
Bilgehan Şahin, Uzman Dr.
Banu Atalar, Doç. Dr.
Enis Özyar, Prof. Dr.

ÖZET

Bu çalışmada 20 erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastasının (KHDAK), akciğer stereotactic body radiation therapy (SBRT) için en son olarak yayımlanan Radiation Therapy Oncology Group 0915 (RTOG 0915) protokolünün fiziksel kabul kriterlerine göre tedavi planlamaları yapılmıştır. Planlamalar, volumetric modulated arc therapy (VMAT) ve 3B konformal ark teknikleri kullanarak 6MV düzleştirici filtreli (FF) ve 6MV düzleştirici filtresiz (FFF) enerji modlarında yapılmıştır.

VMAT tekniği 3B konformal ark tekniği ile kıyaslandığında RTOG 0915 protokolünün yüksek ve orta doz saçılmaları için yüksek ve orta doz saçılmalarını ifade eden %50 izodoz hacminin planning target volume (PTV) hacmine oranı, 2 cm uzaktaki % doz değeri göre istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar ile birlikte daha iyi planlar ortaya koymuştur. Enerji modaliteleri kendi aralarında incelendiğinde FFF modu ile yapılan planlar FF modu ile yapılan planlara göre RTOG 0915 kriterleri bakımından daha avantajlı sonuçlar vermişlerdir.

Çalışmanın bütününe ele alındığında VMAT-FFF tekniği, yüksek ve orta doz saçılmalarındaki avantajlarına bağlı olarak akciğer SBRT tedavileri için en uygun teknik olarak bulunmuştur.

Anahtar sözcükler: VMAT, 3B konformal ark, düzleştirici filtre, düzleştirici filtresiz enerji seçenekleri

COMPARISON OF 3D CONFORMAL AND VOLUMETRIC MODULATED ARC TECH ACCORDING TO RTOG 0915 PROTOCOL TREATMENT PLANNING GUIDELINES IN STEREOTACTIC LUNG RADIATION THERAPY

ABSTRACT

In this study, 20 non-small cell lung cancer patients were treated according to the accepted physical criteria of the latest lung SBRT protocol RTOG 0915. VMAT, 3D conformal arc techniques with 6 MV FF and FFF energy modalities were used for treatment planning.

VMAT technique has statistical significance and has shown better high dose and intermediate spillage region according to RTOG 0915 definitions; ratio of prescription isodose volume to the PTV volume (Conformity index - CI), ratio of 50% prescription isodose volume to the PTV (intermediate spillage volume - ISV), maximum dose in % of dose prescribed at 2 cm from PTV (intermediate dose spillage location - ISL) compared to 3DCA. Investigation of FFF and FF energy modalities demonstrate that FFF plans have advantages in RTOG 0915 criteria over FF plans.

Results of all the plans point to VMAT-FFF as the optimal technique for lung SBRT treatments due to the high quality SBRT plans obtained.

Key words: VMAT, conformal arc, flattening filter, flattening filter free energy modes

İletişim:

Burak Başlangıç
Acibadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
Radyasyon Onkolojisi, İstanbul
Tel: +90 222 241 49 34
E-Posta: burak.baslangic@acibadem.com.tr

Gönderilme Tarihi : 22 Kasım 2016
Revizyon Tarihi : 05 Şubat 2017
Kabul Tarihi : 05 Şubat 2017

SBRT; abdominopelvik, torakal, spinal ve paraspinal bölgelerde lokalize veya oligometastatik tümörlerin etkin kontrolünü sağlayan radyoterapi tekniğidir. SBRT'yi diğer konvansiyonel tedavilerden ayıran başlıca özellik, yüksek biyolojik etkin doz (BED) oluşmasına sebebiyet veren yüksek tedavi dozlarının birkaç fraksiyondan oluşan kısa süreli tedaviler sayesinde hedefte etkili bölgesel kontrol sağlanabilmesidir. Ayrıca SBRT sonuçlarının primer ve metastatik hastalıklarda klinik olarak cerrahiye göre daha az yan etki yarattığı görülmüştür (1–4).

SBRT 1990'ların başında İsveç Stockholm'de Karolinska Enstitüsünde KHDAK hastaları için alternatif tedavi olarak kabul gördü ve uygulanmaya başlandı. 1992 yılında stereotaktik çerçeveler ile ekstrakraniyal tedaviler yapılmaya başlanmış ve 100'den fazla abdomen ve göğüs bölgesi hastası Dr. Blomgen ve ark. tarafından tedavi edilmiştir (5,6). Son yıllarda farklı gruplar tarafından yapılan faz II SBRT çalışmalarında 3 yıl içindeki tümör kontrol oranı %97 ve lokal kontrol oranı ise %92 olarak bulunmuştur (7,8). Teknolojideki ilerlemelere bağlı olarak 3B konformal teknikler ile yapılan SBRT tedavi planlarının yerini, gantri hızı, doz hızı ve *multi leaf collimator* (MLC) modülasyonu ile daha kesin tedavi planları sağlayan VMAT tekniği aldı. (8) 3B konformal ve VMAT teknikleri, FF enerji modundan daha farklı dozimetrik özelliklere ve artmış doz hızına sahip FFF enerji modu ile etkin ve dikkat edilmesi gereken bir hale gelmiştir (9).

Bu çalışmada, inoperabl erken evre (KHDAK) hastalarda, stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) yaklaşımı ile VMAT ve 3B konformal ark tekniklerinde akciğer SBRT'nde yürümekte olan

RTOG 0915 protokolüne göre 6MV foton enerjisinin düzleştirici filtreli ve filtresiz modalitelerinin kullanımı incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada Varian Truebeam STX lineer hızlandırıcı kullanılmıştır. Cihaz 6-10 MV, 6-10 MV FFF foton enerjilerine sahiptir ve doz hız aralığı, FF için 100–600 MU/dk, FFF enerjileri için 1400–2400 MU/dk'dır.

Yapılan çalışmada 20 inoperabl KHDAK hastası incelenmiştir. Hastaların bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri supin pozisyonda kollar yukarıda sabitlenmiş halde nefes verili, normal nefes ve derin nefesli durumlarda, üç faz olarak 2 mm kesit aralıklarıyla çekilmiştir. BT fazlarındaki *gross target volume* (GTV) birleştirilerek *internal target volume*'a (ITV) ve ITV'lere 5 mm marj verilerek PTV oluşturulmuştur. Elde edilen PTV'ler (8,52 cc – 63,7 cc) ve ortalama 27,13 cc'lik bir hacim oluşturmuştur. Tedavi planları normal nefes fazında planlanmış olup bütün hastalarda organs at risk (OAR) olarak kalp, akciğerler, özefagus karina, spinal kord, periferide bulunan ve kostalar ile komşuluğu bulunan hedef hacimler için kostalar çizilmiştir. Tedavi planlarında, Monte Carlo hesaplarına yakın sonuç veren ve daha hızlı hesap yapabilen Acuros XB hesaplama algoritması kullanılmıştır (10–12). VMAT ve 3B konformal ark yöntemleri, 6MV düzleştirici filtreli ve filtresiz enerji modalitelerinde uygulanmıştır. Planlar hedef yerleşimine göre periferik yerleşimli hedefler için iki yarım ark, merkezi yerleşime sahip hedefler için ise iki tam ark olarak yapılmıştır. Planların çift ark olarak yapılmasında yüksek homojen doz dağılımının elde edilmesi yatmaktadır.

Tablo 1. RTOG 0915 Protokolüne ait yüksek, orta izodoz saçılmaları ve akciğer V20Gy kriterlerinin PTV hacimlerine göre kabul koşulunu sağlayan değer aralıkları

PTV HACMİ cc	Referans doz hacminin PTV hacmine oranı		%50'lik izodoz hacminin PTV hacmine oranı		PTV'den 2cm uzaktaki izodoz değeri % D2cm		20Gy alan akciğer hacmi V20 %	
	Deviasyon		Deviasyon		Deviasyon		Deviasyon	
	Kabul	Minör	Kabul	Minör	Kabul	Minör	Kabul	Minör
1,80	<1,2	<1,5	<5,9	<7,5	<50	<57	<10	<15
3,80	<1,2	<1,5	<5,5	<6,5	<50	<57	<10	<15
7,40	<1,2	<1,5	<5,1	<6	<50	<58	<10	<15
13,20	<1,2	<1,5	<4,7	<5,8	<50	<58	<10	<15
22,00	<1,2	<1,5	<4,5	<5,5	<54	<63	<10	<15
34,00	<1,2	<1,5	<4,3	<5,3	<58	<68	<10	<15
50,00	<1,2	<1,5	<4	<5	<62	<77	<10	<15
70,00	<1,2	<1,5	<3,5	<4,8	<66	<86	<10	<15
95,00	<1,2	<1,5	<3,3	<4,4	<70	<89	<10	<15
126,00	<1,2	<1,5	<3,1	<4	<73	<91	<10	<15
163,00	<1,2	<1,5	<2,9	<3,7	<77	<94	<10	<15

Doz hesaplarında standart olarak kullanılan 0,25 cm olan grid boyutu yerine, daha doğru sonuç elde edebilmek amacıyla grid boyutu 0,1 cm olarak seçilmiştir (13). Hesaplamalar sonunda izodoz normalizasyon değeri V %95 RX=%100 olacak şekilde otomatik olarak ayarlanmıştır. Elde edilen bulgular RTOG 0915 protokolündeki CI, yüksek ve orta izodoz saçılmaları gibi planlamanın fiziksel özelliklerini içeren niceliklerine ve akciğer V20Gy değerlerine göre incelenmiştir (14). Elde edilen veriler Wilcoxon sıra sayı testi ile istatistiksel olarak anlamlılıkları araştırılmıştır.

Bulgular

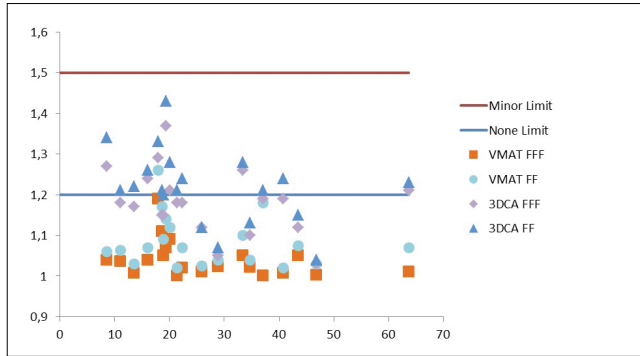
İncelenen RTOG kriterlerinden CI açısından değerlendirildiğinde VMAT tekniği, 3B konformal ark tekniğine göre anlamlı üstünlük sağlamıştır ($p = 0,001$). Tedavi teknikleri kendi içinde filtreli ve filtresiz şeklinde karşılaştırıldığında ise FFF enerji modu, FF enerji moduna göre anlamlı üstünlük göstermiştir, VMAT ve 3B konformal ark tekniklerinde sırasıyla, ($p = 0,001$, $p = 0,001$) (Şekil 1).

Orta doz bölgelerini inceleyen kriterler, %50'lik izodoz hacminin PTV hacmine oranı ve 2 cm uzaktaki % maksimum doz değerleridir. %50'lik izodoz hacminin PTV hacmine oranı değerinde tedavi tekniklerine göre bir iyileşme olup

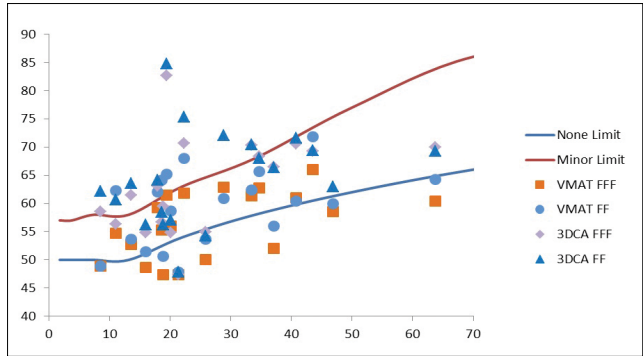
olmadığı incelendiğinde ise VMAT tekniği, 3B konformal ark tekniğine göre anlamlı üstünlük sağlamıştır ($p = 0,001$). Tedavi teknikleri kendi içinde filtreli ve filtresiz şeklinde karşılaştırıldığında ise FFF enerji modu FF enerji moduna göre anlamlı üstünlük göstermiştir, VMAT ve 3B konformal ark tekniklerinde sırasıyla ($p = 0,001$, $p = 0,001$) (Şekil 2).

Diğer kriter olan 2 cm uzaktaki % maksimum doz değerleri incelendiğinde ise VMAT, 3B konformal ark'tan anlamlı bir şekilde daha küçük doz hacimleri yaratmıştır. VMAT tekniği, 3B konformal ark tekniğine göre anlamlı üstünlük sağlamıştır ($p = 0,004$). VMAT tekniğinde FFF, FF'e göre anlamlı fark yaratırken 3B konformal ark tekniğinde ise FFF ile FF arasında anlamlı fark yoktur ($p = 0,01$, $p = 0,064$) (Şekil 3).

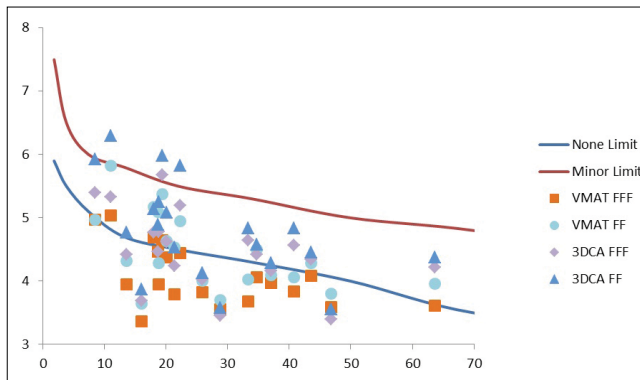
VMAT ve 3B konformal ark planları birbirleri içinde RTOG 0915 protokolüne göre akciğer V_{20} değerleri, FF modunda VMAT planlarda ortalama %3,88, 3B konformal ark planlarda ise %4,02 değerler bulunmuştur. VMAT tekniği, 3B konformal ark tekniğine göre anlamlı üstünlük sağlamıştır ($p = 0,001$). Tedavi teknikleri kendi içinde filtreli ve filtresiz şeklinde karşılaştırıldığında ise FFF enerji modu FF enerji moduna göre anlamlı üstünlük göstermiştir, VMAT ve 3B konformal ark tekniklerinde sırasıyla ($p = 0,01$, $p = 0,01$) (Şekil 4).



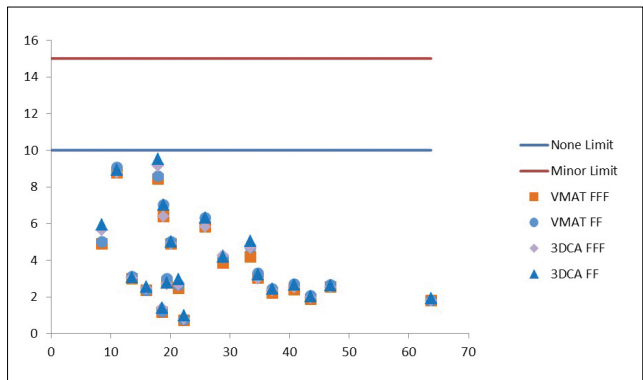
Şekil 1. 6MV ve 6MVFFF enerjilerinin VMAT ve 3B konformal ark teknikleri ile ışınlanması ve PTV hacmine göre oluşan CI indeks sonuçları.



Şekil 3. 6MV ve 6MVFFF enerji modlarının VMAT ve 3B konformal ark teknikleri ile ışınlanması ve PTV'den 2 cm uzaktaki % doz değeri.



Şekil 2. 6MV ve 6MVFFF enerjilerinin VMAT ve 3B konformal ark teknikleri ile ışınlanması ve PTV hacmine göre oluşan %50'lik izodoz sonuçları.



Şekil 4. 6MV ve 6MVFFF enerji modlarının VMAT ve 3B konformal ark teknikleri ile ışınlanması ile elde edilen akciğer V20 değerleri.

Tartışma ve Sonuçlar

RTOG kriterlerine göre incelenen tekniklerden elde edilen sonuçlar incelendiğinde, VMAT tekniğinin sahip olduğu optimizasyon gücü ile belirlenen hedefe daha iyi doz şekillendirmesi yaparak yüksek doz bölgesini ifade eden CI, orta doz saçılmalarının incelendiği %50'lik izodoz hacminin PTV hacmine oranı ve 2 cm uzaktaki % maksimum doz değerleri 3B konformal ark planlara göre daha iyi sonuçlar vermiştir. Çalışma Ong ve arkadaşlarının ortaya koyduğu çalışma ile uyumludur (15). VMAT planlarının daha iyi olan yüksek ve orta doz saçılmaları hedef komşuluğundaki kritik organlar için daha düşük doz saçılmaları ortaya koymuştur.

Uygulanan teknikler kendi içlerinde enerjilerine göre incelendiğinde ise FFF enerji modu, oluşturduğu profil yapısı, Gantry kafasında bulunan düzleştirici filtrenin geri

çekilmesiyle saçılmaların ve buna bağlı penumbra bölgelerinin azalması, sızıntı radyasyonun azalması ile yüksek ve orta doz saçılmaları bakımından daha üstündür. () Dalayard ve arkadaşları, 6MV foton enerjisinde saçılmaların %32 oranında azaldığını göstermiştir (16). VMAT FFF planları, hem teknik hem de FFF enerji moduna bağlı olarak RTOG 0915 protokolünde incelenen V_{20Gy} bakımından daha düşük değerlere sahiptir. Yapılan planlardan elde edilen sonuçlar, FF ve FFF enerji modları ile VMAT tekniğini kullanarak yapılan çalışmalar ile uyumlu sonuçlar vermiştir (17–19).

Sonuç olarak 6MV ile yapılan VMAT FFF tedavi tekniği, RTOG 0915 Protoklünde incelenen fiziksel kabul kriterlerinde diğer tedavi tekniği ve enerji modalitelerine göre istatistiksel anlamlı sonuçlar ile birlikte kabul kriterlerine daha uygun planlar ortaya koymuştur.

Kaynaklar

1. Benedict, et al. Stereotactic body radiation therapy: The report of TG101. *Med Phys* 2010;37:4078–101.
2. Timmerman RD, Bizetik CS, Pass HI, et al. Local surgical, ablative and radiation treatment of metastases. *CA Cancer J Clin* 2009;59:145–70. doi: 10.3322/caac.20013
3. Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review. *Thorax* 2001;56:628–38.
4. Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, et al. Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1427–31. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.05.034
5. Lax I, Blomgren H, Naslund I, Svanström R. Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen: Methodological aspects. *Acta Oncol* 1994;33:677–83.
6. Blomgren H, Lax I, Naslund I, Svanström R. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol* 1995;34:861–70.
7. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:3290–6. doi: 10.1200/JCO.2008.21.5681
8. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 2010;303:1070–6. doi: 10.1001/jama.2010.261
9. Budgell G, Brown K, Cashmore J, et al. IPEM topical report 1: guidance on implementing flattening filter free (FFF) radiotherapy. *Phys Med Biol* 2016;61(23):8360–94. doi: 10.1088/0031-9155/61/23/8360
10. Fogliata A, Nicolini G, Clivio A, Vanetti E, Cozzi L. Dosimetric evaluation of Acuros XB Advanced Dose Calculation algorithm in heterogeneous media. *Radiat Oncol* 2011;6:82. doi: 10.1186/1748-717X-6-82
11. Rana S, Rogers K, Pokharel S, Cheng C. Evaluation of Acuros XB algorithm based on RTOG 0813 dosimetric criteria for SBRT lung treatment with RapidArc. *J Appl Clin Med Phys* 2014;15:4474. doi: 10.1120/jacmp.v15i1.4474
12. <http://www.varianlignedevie.com/wp-content/uploads/2012/09/Acuros-XB-Clinical-Perspectives-10156.pdf> 08.2014
13. Ong CL, Cuijpers JP, Senan S, Slotman BJ, Wilko FAR Verbakel. Impact of the calculation resolution of AAA for small fields and RapidArc treatment plans. *Medical Physics* 2011;38:4471–9. doi: 10.1118/1.3605468
14. <http://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=0915>
15. Ong CL, Verbakel WF, Cuijpers JP, Slotman BJ, Lagerwaard FJ, Senan S. Stereotactic radiotherapy for peripheral lung tumors: a comparison of volumetric modulated arc therapy with 3 other delivery techniques. *Radiation Oncol* 2010;97:437–42. doi: 10.1016/j.radonc.2010.09.027
16. Dalaryd M, Kragl G, Ceberg C, et al. A Monte Carlo study of a flattening filter-free linear accelerator verified with measurements. *Phys Med Biol* 2011;55:7333–44. doi: 10.1088/0031-9155/55/23/010
17. Zhang GG, Ku L, Dilling TJ, et al. Volumetric modulated arc planning for lung stereotactic body radiotherapy using conventional and unflattened photon beams: a dosimetric comparison with 3D technique. *Radiat Oncol* 2011;6:152. doi: 10.1186/1748-717X-6-152
18. Maidment BW 3rd, Geesey C, Xie C, Chinault J, Best R, Larner JM, Wijesooriya K. Dosimetric Comparison of VMAT-Based Lung SBRT Treatments With and Without a Flattening Filter: An Interinstitutional Study. *Radiat Oncol* 2014;90:5662. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.05.1953
19. Hrbacek J, Lang S, Graydon SN, Klöck S, Riesterer O. Dosimetric comparison of flattened and unflattened beams for stereotactic ablative radiotherapy of stage I non-small cell lung cancer. *Med Phys* 2014;41:031709. doi: 10.1118/1.4866231