

# Strålebehandling med Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) mot venstresidig brystkreft med spredning til regionale lymfeknuter.

Av Lene M. Jensen<sup>1</sup>, Lisa B. Tangstad<sup>1</sup>, Kjersti S. Solli<sup>1</sup>, Trude C. Frøseth<sup>1</sup>, Eric Sundqvist<sup>2</sup>, Jomar Frengen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Kreftklinikken, St. Olavs Hospital, Trondheim*

<sup>2</sup>*OsloMet – Storbyuniversitetet, Oslo*

## Sammendrag

**Bakgrunn:** Studier har vist høyere dødelighet av hjertesykdom blant pasienter som fikk strålebehandling mot venstre bryst sammenlignet med de som fikk behandling mot høyre bryst. Pustestyrte behandlingsteknikk reduserer stråledosen til hjertet. I tillegg kan bruk av intensitetsmodulert stråleterapi (IMRT) bidra til å redusere stråledosene til hjerte og lunge, samt gi en mer konform dekning av målvolumet sammenlignet med konvensjonell 3-dimensjonal konform strålebehandling (3D-CRT). Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) er en variant av IMRT, der strålingen gis kontinuerlig mens gantry roterer rundt pasienten.

**Hensikt:** Å sammenligne doser ved pustestyrte 3D-CRT med pustestyrte VMAT ved strålebehandling av venstresidig brystkreft med spredning til regionale lymfeknuter. Videre, å analysere muligheter og begrensninger som ligger i VMAT i forhold til dosefordeling i målvolum, og doser til risikoorgan og friskvev.

**Materiale og metode:** Utvalget besto av de ti første kvinnene med brystkreft som fikk pustestyrte 3D-CRT mot venstre bryst/thoraxvegg og regionale lymfeknuter ved St. Olavs hospital, Trondheim, fra juni 2014. For å kunne gjøre en dosimetrisk sammenligning av de to behandlingsteknikkene ble det retrospektivt laget nye behandlingsplaner med VMAT- teknikk for alle pasientene, basert på CT-opptak og inntegnede volum fra de opprinnelige doseplanene.

**Resultat og konklusjon:** Homogenitetsindeksen (HI) var lik for begge teknikkene, mens konformitetsindeksen (CI) var signifikant ( $p < 0,001$ ) bedre med VMAT. Dosedekningen av PTV var lavere ved VMAT ( $D_{98\%} = 87,73\%$ ) i forhold til ved 3D-CRT ( $D_{98\%} = 89,38\%$ ). Ved pustestyrte VMAT var maksimumsdoser til hjertet signifikant lavere enn ved konvensjonell 3D-CRT. VMAT ga også lavere gjennomsnittsdoser til hjertet. I tillegg var  $V_{40\text{ Gy}}$  betydelig mindre ved VMAT. Ulempen ved bruk av VMAT, sammenlignet med 3D-CRT, var økte doser til høyre bryst og høyre lunge.

## Abstract

**Background:** Studies have shown an increased mortality from heart disease among patients who received radiation therapy for left sided breast cancer, compared to right sided. Breathing guided radiotherapy reduces the radiation dose to the heart. In addition, the use of Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) may reduce the doses to the heart and lung, as well as increasing the conformity compared to conventional 3-Dimensional Conformal Radiation Therapy (3D-CRT). Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) is a variant of IMRT, where the radiation is given continuously while the gantry rotates around the patient.

**Purpose:** To do a dosimetric comparison between breathing guided 3D-CRT and breathing guided VMAT for locally advanced left sided breast cancer patients. Furthermore, to investigate the possibilities and limitations of VMAT in terms of dose distribution in the target volume and doses to organs at risk and healthy tissue.

**Material and methods:** This study includes the first 10 women with locally advanced left sided breast cancer who received breathing guided 3D-CRT radiotherapy at St. Olav's Hospital in Trondheim, from June 2014. In order to do a dosimetric comparison of the two treatment modalities, new treatment plans with VMAT-technique were retrospectively created for all patients, based on the original CT-images and treatment planning volumes.

**Results and conclusion:** The homogeneity index (HI) was equal for the two techniques, while the conformity index (CI) was significantly ( $p < 0,001$ ) lower with VMAT. The PTV

dose coverage was lower for VMAT ( $D_{98\%}=87, 73\%$ ) compared to 3D-CRT ( $D_{98\%}=89, 34\%$ ). Breathing guided VMAT resulted in a significantly lower maximum dose to the heart compared to 3D-CRT. VMAT also gave lower average doses to the heart. In addition, the use of VMAT reduced the patient volume receiving doses of 40 Gy or more. The observed disadvantages when using VMAT, compared to 3D-CRT, were increased dose to the right breast and right lung.

## **Introduksjon**

Brystkreft er den hyppigst forekommende kreftformen blant kvinner i Norge i dag, og i 2018 fikk 3534 kvinner påvist diagnosen (1). Screening og bedre diagnostiske muligheter har gitt en økt deteksjon av svulster i et tidligere stadium av sykdommen. Dette, i tillegg til bedre behandlingsmuligheter, har ført til en stor økning i antall langtidsoverlevende de siste årene, og omtrent 9 av 10 kvinner er i dag i live 5 år etter diagnosen (1). Økt overlevelse resulterer i større fokus på hvilke konsekvenser multimodal brystkreftbehandling kan medføre, og hvilke seneffekter som kan oppstå.

Strålebehandling av brystkreft gis som oftest postoperativt, både etter radikal mastektomi og etter brystbevarende kirurgi, for å redusere sannsynligheten for tilbakefall og øke sjansen for overlevelse (2). Kompleks anatomi og individuelle forskjeller kan gjøre det utfordrende å oppnå god dosedekning i målvolument og samtidig holde dosenivået til risikoorganer på et lavt nivå. Helsedirektoratet anbefaler at gjennomsnittsdosen til hjertet bør holdes under 2 Gy (2), noe som ofte viser seg å være vanskelig å oppnå, spesielt når regionale lymfeknuter er inkludert i målvolument (3). Helsedirektoratet viser til en studie av Darby et al. der det ikke synes å være noen nedre dosegrense for risiko for hjerteskaade, men at relativ risiko for skade økte med 7,4 % for hver Gy i gjennomsnittsdose hjertet får (4). Gagliardi et al. rapporterte at risikoen for å utvikle koronar sykdom ble redusert når volumet av hjertet som mottar 30 Gy reduseres (5). For lungene kan pneumonitt være en kritisk bivirkning av strålebehandling (6), og i de nasjonale retningslinjene (2) anbefales det å holde volumet som mottar 20 Gy eller mer under 35% ( $V_{20} < 35\%$ ) for lokoregional bestråling ved konvensjonell fraksjonering. Fatigue er en vanlig seneffekt ved brystbestråling, og ifølge Reidunsdatter et al. vil økt andel kroppsvolum som mottar en dose på 40 Gy eller mer øke risikoen for dette (7).

Standardteknikken ved strålebehandling av bryst har i en årrekke vært 3-dimensjonal konform strålebehandling (3D-CRT) med tangensielle felt mot brystet kombinert med ulike vinklede felt mot lymfeknutestasjonene. I de senere årene har pustestyrt strålebehandling blitt tatt i bruk ved venstresidig brystkreft. Pustestyrt strålebehandling bidrar til å redusere dosen til hjertet ved å øke avstanden mellom målvolum og hjertet (8). Mindre bestrålt høydosevolum til lunger kan også oppnås ved pustestyrt behandlingsteknikk da lungevolumet økes ved dyp innpust (9).

Bruk av intensitetsmodulert stråleterapi (IMRT) kan i en del tilfeller ytterligere redusere stråledosene til hjerte og lunge, samt gi en mer konform dekning av målvolumet sammenlignet med konvensjonell 3D-CRT (10). IMRT er en variant av invers doseplanlegging, som innebærer at man setter kriterier for hvilke dosenivåer som ønskes i de ulike strukturene/volumene definert i CT-serien. Deretter optimaliseres en dosefordeling basert på de definerte kravene (11). En ulempe med IMRT er den lange bestrålingstiden, som kan gjøre det vanskelig å kombinere med pustestyrt strålebehandling (8). Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) er Elektas kommersielle navn for sin variant av rotasjons-IMRT. Strålingen gis kontinuerlig mens gantry roterer rundt pasienten (12). VMAT har vist å kunne gi de samme fordelene som IMRT, og samtidig redusere bestrålingstiden (8).

Vi ønsket å analysere hvilke muligheter og begrensninger VMAT har i forhold til dosefordeling i målvolum og doser til risikoorgan og friskvev sammenlignet med 3D-CRT, ved behandling av kvinner med venstresidig brystkreft med spredning til regionale lymfeknuter. Målet med denne studien var derfor å undersøke om VMAT kunne gi lavere strålebelastning til normalvev uten å påvirke dose til målvolum.

## **Materialer og metode**

Studien ble utført i forbindelse med en fordypningsoppgave ved Videreutdanningen i stråleterapi, Høgskolen i Oslo og Akershus 2014/2015. Det er en retrospektiv kvalitetsforbedringsstudie, og den hadde ingen innvirkning på behandlingen som pasientene fikk. Studien er meldt til personvernombudet. Navning av volumer og doser følger anbefalinger fra Statens strålevern (13).

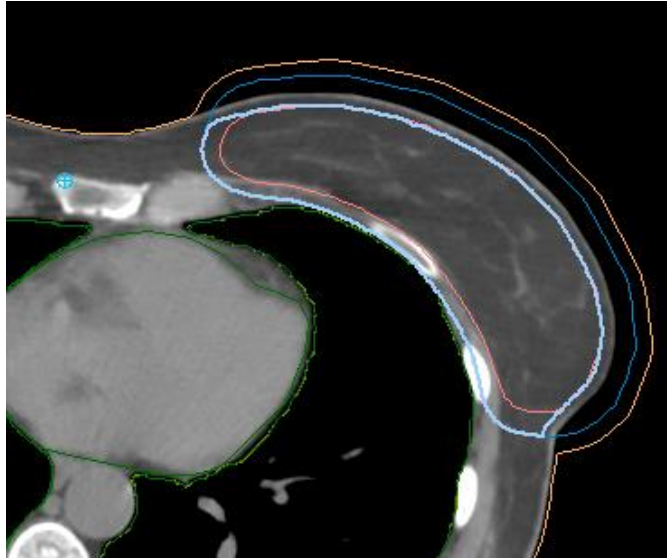
Utvalget består av de ti første kvinnene som gjennomførte pustestyrte strålebehandling mot venstre bryst/thoraxvegg og regionale lymfeknuter ved St. Olavs hospital, Trondheim fra juni 2014. Fem pasienter var behandlet med mastektomi, mens de andre fem var operert med brystbevarende kirurgi. Kirurgisk behandlingsmetode var tilfeldig, og det ble ikke skilt mellom metodene i analysene.

Pasientene gjennomførte CT-basert doseplanlegging med pustestyrt prosedyrer ved St. Olavs hospital, og det ble gitt strålebehandling med 3D-CRT-teknikk med 2 Gy x 23 fraksjoner, til 46 Gy mot bryst/thoraxvegg og regionale lymfeknuter, i tillegg til 2 Gy x 2 fraksjoner mot kun bryst/thoraxvegg, totalt 50 Gy. Det ble valgt å se bort ifra innskrenkingen (46-50 Gy) i denne studien, slik at alle resultat er basert på stråledosen opp til 46 Gy. Pasientene ble fiksert i ryggleie på en Philips Big Bore CT i ThoraxSupport brett (MacroMedics BV) med spesialtilpassede briller (Vuzix) for å se eget pustevindu. Scanregionen gikk fra mandibula til og med umbilicus, med en snittykkelse på 3 mm.

Strålebehandlingen ble planlagt i Oncentra MasterPlan (Versjon 4.3, Nucletron). Behandlingen med 3D-CRT ble gitt med 11-14 felt med 6 MV fotonstråling, der segmenter ble brukt for å optimalisere dosefordelingen i målvolumet. Noen av segmentene hadde 15 MV fotonstråling. Collapsed cone ble benyttet som beregningsalgoritme. I den opprinnelige doseplanen var Clinical target volume (CTV), Planning target volume (PTV), hjertet og venstre lunge definert.

Det ble retrospektivt laget en ny doseplan med VMAT-teknikk basert på opprinnelige CT-opptak og volumer, for hver pasient. I tillegg ble høyre lunge, høyre bryst, spinalkanalen, Remaining Volume at Risk (RVR) og spiserør definert. Det ble også definert et «hjelp-PTV» 5 mm under ytterkonturen for evaluering, da PTV-dosen i build-up-området og ut i luft var unøyaktig og irrelevant. Alle PTV-ene ble slått sammen og kalt PTV Union i optimaliseringsprosessen. Oncentra MasterPlan ble også brukt for VMAT-planlegging. Noen av pasientene hadde bolus, og denne ble inkludert i i ytterkonturen. Alle VMAT-planene ble laget av samme personale.

Bruk av invers planleggingssteknikk kan være problematisk når målvolumet ligger ut mot hud, både på grunn av build-up-effekten og fordi doseberegningene ikke er nøyaktige i dette området. For å løse dette problemet ble det laget et tetthetsvolum som lå 5 mm utenfor PTV (figur 1), tettheten ble satt til 1 kg/ dm<sup>3</sup> (vevsekvivalent), og dette volumet ble inkludert i ytterkonturen. Når VMAT-planen var ferdig optimalisert, ble tettheten til dette hjelpevolumet satt til 0 og reell dose til pasienten ble så beregnet.



**Figur 1:** Tetthetsvolum for VMAT-optimalisering med utvidet ytterkontur- orange. CTV-rosa, PTV – blå, PTV (5 mm under hud) – lyseblå.

VMAT-planene ble laget med fire VMAT-buer som ble benyttet på alle pasientene. VMAT-buenes start- og sluttvinkel tilsvarte tilnærmet tangentielle feltvinkler pluss/minus 35-45 grader. Buene forfra ble gjort litt lengre for å oppnå god konformitet i supraclavicular-/aksille-regionen (Tabell 1). Det ble satt en begrensning til bevegelsehastigheten på kollimatorbladene (MLC) på 0,5 cm pr. grad gantryrotasjon. Parameteren « Gantry spacing» viser at det er 4 grader mellom hvert kontrollpunkt for ny MLC-posisjon.

**Tabell 1:** VMAT-buenes spesifikasjoner.

Feltnavn	Startvinkel	Stoppvinkel	Rotasjonsretning	Gantry spacing
Bue 1	280°	10 °	Med klokken	4°
Bue 2	180°	110°	Mot klokken	4°
Bue 3	110°	180°	Med klokken	4°
Bue 4	10°	280°	Mot klokken	4°

Helsedirektoratets nasjonale retningslinjer (14), lokale retningslinjer for Stråleterapiavdelingen ved St. Olavs hospital og Quantec (5, 6) dannet grunnlag for optimaliseringskravene i studien (Tabell 2). For å gjøre det mest mulig standardisert ble alle VMAT-planene optimalisert kun en gang med samme sett av optimaliseringskrav, uavhengig av pasientens anatomi. Dersom VMAT-planene skulle ha blitt brukt klinisk, burde hver enkelt plan ha blitt optimalisert videre med justeringer i krav tilpasset hver enkelt pasient.

**Tabell 2. Dose-volum-kriterier for VMAT-planene.**

<b>Region of Interest</b>	<b>Optimaliseringsfunksjoner</b>	<b>Optimaliseringsvekt</b>
Hjerte	Maks gjennomsnittsdose 2 Gy	30
Hjerte	Maks dose 40 Gy	30
Venstre lunge	Maks gjennomsnittsdose 18 Gy	300
Venstre lunge	Maks 20 Gy til 33 % av volumet	300
Venstre lunge	Maks 5 Gy til 65 % av volumet	300
PTV Union	Minimumsdose 43,7 Gy (95 % av måldose)	1000
PTV Union	Uniform dose 46 Gy (100 % av måldose)	300
Ytterkontur	Maks 48,3 Gy (105 % av måldose)	1000
Ytterkontur	“Surrounding dose fall off”: 43- 23 Gy, Distanse: 2 cm	300

### Kriterier for vurdering

$D_{98\%}$  (D near-min) ble brukt som minimumsdose, og  $D_{2\%}$  (D near-maks) ble brukt som maksimumsdose. Dosefordeling i målvolumet ble beregnet ved homogenitetsindeksen, HI ( $HI = (D_{2\%} - D_{98\%}) / D_{50\%}$ ) (13). Planene var dosert til middeldosen i CTV, og det ble derfor brukt 100 % i stedet for  $D_{50\%}$ . Desto lavere verdi på HI, jo mer homogen er dosefordelingen.

Vi valgte å bruke volumet til 90 %- isodosen som mål på behandlet volum (Treated Volume,  $TV = V_{90\%}$ ) for å beregne konformitets- indeks CI ( $CI = TV/PTV$ ), da denne hadde tilnærmet full dekning til PTV (5 mm under hud).

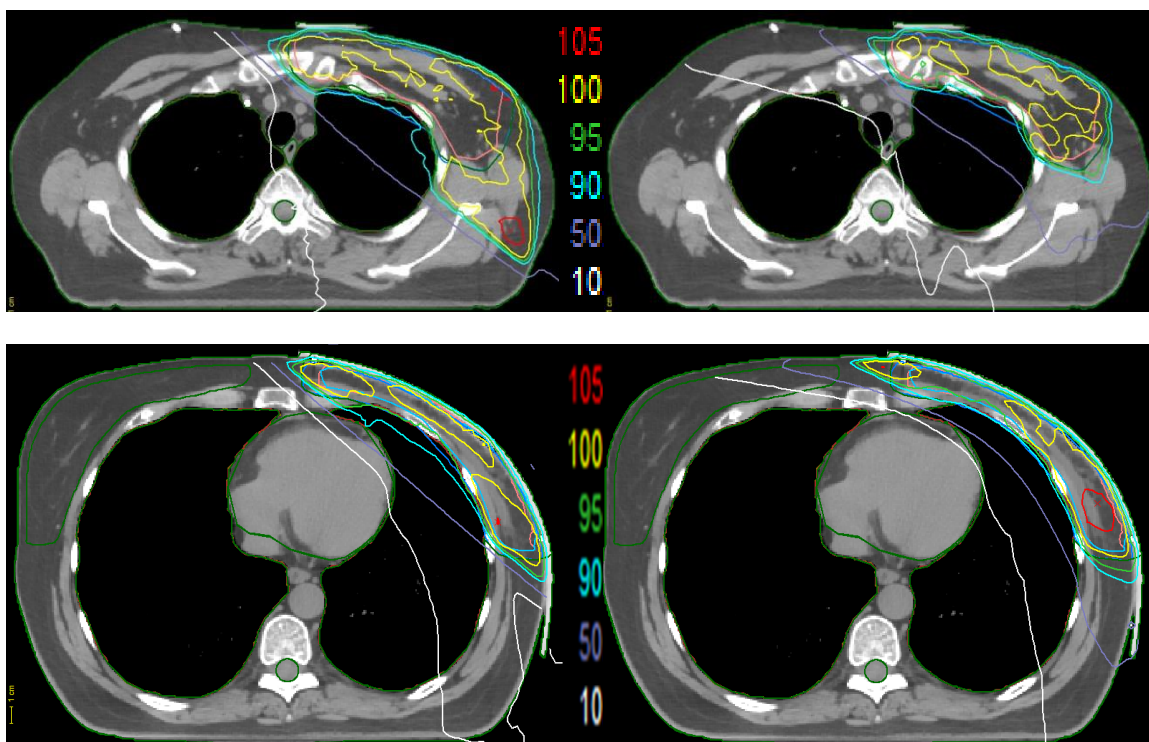
Parameteren  $V_D$ , angir hvor stor andel (%) av volumet som bestråles med doser over nivået D (Gy). For eksempel vil  $V_{25}$  angi hvor stor andel av volumet som mottar over 25 Gy (13).

Denne parameteren brukes særlig for risikoorgan, hvor risikoen må vurderes opp mot hvor stor del av volumet som mottar hvilke doser.

Dataanalyser ble utført i Excel, og det ble gjennomført en tosidig T-test med gjennomsnitt for to parvise utvalg for å sjekke statistisk signifikansnivå.

## Resultat

3D-CRT resulterte i at store områder av friskvev lateralt for CTV (kranielt) mottok tilnærmet full måldose (Figur 2). VMAT viste en mer konform dosefordeling som fulgte målvolument tettere i området ved hjertet og lateralt for CTV, samtidig som dosebidraget ble høyere medialt inn i motsatt bryst.



**Figur 2:** CT-snittene til venstre viser dosefordelingen i 3D-CRT-planen og til høyre dosefordelingen i VMAT-planen for samme pasient.

Gjennomsnittlig minimumsdose til CTV var 93,40 % ved 3D-CRT og 93,04 % ved VMAT (Tabell 3). PTV (5 mm under hud) hadde i gjennomsnitt  $D_{98\%}$  på 89,38 % ved 3D-CRT og 87,73 % ved VMAT. Standardavvikene (SD) i dosefordeling i CTV var henholdsvis 2,91 og 2,94 ved 3D-CRT og VMAT. HI for CTV var tilnærmet lik for begge teknikkene, mens CI for PTV (5 mm under hud) viste at VMAT-planene var signifikant ( $p < 0,001$ ) mer konform enn 3D-CRT-planene; CI var 1,68 for 3D-CRT og 1,23 ved VMAT.



**Tabell 3. Dosefordeling til målvolum.**

	CTV (D <sub>2%</sub> )		CTV (D <sub>98%</sub> )		CTV SD (%)		PTV 5mm under hud (D <sub>2%</sub> )		PTV 5mm under hud (D <sub>98%</sub> )		HI (%)		CI (%)	
	Gj.snitt	SD	Gj.snitt	SD	Gj.snitt	SD	Gj.snitt	SD	Gj.snitt	SD	Gj.snitt	SD	Gj.snitt	SD
3D-CRT	104,78	0,40	93,40	1,92	2,91	0,55	104,86	0,41	89,38	8,44	0,11	0,02	1,68	0,27
VMAT	104,51	0,73	93,04	1,87	2,94	0,75	104,41	0,72	87,73	9,62	0,11	0,02	1,23	0,12
P-verdi	0,34		0,27		0,79		0,13		0,05		0,97		<0,001	

**Tabell 4. Dosefordeling til risikoorgan.**

Organ		3D-CRT	VMAT	P- verdi
Hjerte (D <sub>2%</sub> )	Gj.snitt (Gy)	11,55	5,30	0,014
	SD	6,86	1,11	
Hjerte (gj.snitt)	Gj.snitt (Gy)	2,15	1,82	0,10
	SD	0,62	0,11	
Hjerte (V <sub>25Gy</sub> )	Gj.snitt (%)	0,86	0,01	0,16
	SD	0,54	0,00	
Ve. lunge (V <sub>20Gy</sub> )	Gj.snitt (%)	24,81	21,23	0,020
	SD	4,97	2,15	
Ve. lunge (gj.snitt)	Gj.snitt (Gy)	11,75	11,28	0,39
	SD	2,09	0,76	
Hø. lunge (gj.snitt)	Gj.snitt (Gy)	0,82	1,10	<0,001
	SD	0,14	0,09	
Spinalkanal (D <sub>max</sub> )	Gj.snitt (Gy)	19,00	19,40	0,83
	SD	6,41	4,36	
Øsofagus (gj.snitt)	Gj.snitt (Gy)	12,14	12,49	0,76
	SD	3,92	2,87	
Kontralaterale bryst (gj.snitt)	Gj.snitt (Gy)	0,88	2,99	<0,001
	SD	0,24	1,16	
RVR (gj.snitt)	Gj.snitt (Gy)	5,10	5,54	0,0049
	SD	0,86	0,80	
RVR (V <sub>40Gy</sub> )	Gj.snitt (ccm)	673,66	214,95	<0,001
	SD	226,96	38,21	
V <sub>40Gy</sub>	Gj.snitt (%)	5,20	3,81	<0,001
	SD	1,22	0,74	

$D_{2\%}$  til hjertet var i gjennomsnitt høyere ved 3D-CRT (11,55 Gy) enn ved VMAT (5,30 Gy), med en p-verdi på 0,014 (Tabell 4). Variasjonene mellom pasientene så også ut til å være større ved 3D-CRT enn ved VMAT (SD 6,86 versus 1,11). På to av planene var  $D_{2\%}$  21,07 Gy og 19,55 Gy ved 3D-CRT, mens ved VMAT var høyeste registrerte  $D_{2\%}$  7,81 Gy og 6,33 Gy. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i gjennomsnittsdosen til hjertet ( $p=0,10$ ) mellom de to behandlingsteknikkene. De underliggende resultatene viste at i de tre 3D-CRT-planene med høyest gjennomsnittsdose til hjertet (2,83 Gy, 2,73 Gy og 2,72 Gy) ga bruk av VMAT en reduksjon av hjertedosen på omtrent 1 Gy.

Ved 3D-CRT var  $V_{25Gy}$  til hjertet 0,86 %, mens ved VMAT var  $V_{25Gy}$  0,01 %. 7 av 10 3D-CRT-planer hadde registrerte doser over 25 Gy til hjertet, og høyeste registrerte  $V_{25Gy}$  til hjertet var 1,49 %.

$V_{20Gy}$  til venstre lunge var 24,81 % ved 3D-CRT og 21,23 % ved VMAT ( $p = 0,020$ ).

Variasjonene innen gruppen var også her større for 3D-CRT enn for VMAT (SD 4,97 versus 2,15). Venstre lunge fikk totalt sett en litt lavere gjennomsnittsdose med VMAT (11,28 Gy) enn med 3D-CRT (11,75 Gy). På 8 av 10 VMAT-planer var gjennomsnittsdosen til venstre lunge lavere enn tilsvarende 3D-CRT-planer.

Høyre lunge fikk i snitt en gjennomsnittsdose på 1,10 Gy med VMAT, mens med 3D-CRT ble gjennomsnittsdosen 0,82 Gy ( $p = <0,001$ ).

$D_{max}$  for spinalkanalen var relativt lik for 3D-CRT og VMAT. Når det gjelder gjennomsnittsdoser til spiserøret var også disse relativt like for begge behandlingsteknikkene.

Gjennomsnittsdosen til kontralaterale bryst var 2,99 Gy ved VMAT, og 0,88 Gy ved 3D-CRT, med en p-verdi på  $<0,001$ . Her er variasjonen noe større for VMAT-planene med SD på 1,16 mot 0,24 for 3D-CRT-planene.

Resultatet viser at  $V_{40Gy}$  for RVR var mer enn 3 ganger så stor for 3D-CRT-planene som for VMAT-planene (673,66 ccm mot 214,95 ccm) ( $p < 0,001$ ).

## Diskusjon

Ved 3D-CRT blir feltene definert ut fra den geometriske beliggenheten til tumor og nærliggende organ, og den resulterende dosefordelinga får skarpe gradienter på bakgrunn av brystets mediale og laterale begrensning. Dette kan medføre høye doser også utenfor målvolumet. Ved invers doseplanlegging kan man styre og forme dosene, ved å spesifisere dosekrav både for målvolum og risikoorgan/friskvev. Med moderne teknikker er det dermed mulig å manipulere plasseringen av dosene i større grad enn før, noe man kan utnytte ved strålebehandling av brystkreft.

Denne studien viser at man kan oppnå mer konform dosefordeling ved bruk av VMAT og samtidig redusere dosebelastningen til hjertet ved strålebehandling av kvinner med brystkreft. Andelen kroppsvolum som fikk 40 Gy eller mer ble også redusert. VMAT ga imidlertid økte doser til kontralaterale bryst og lunge, noe som blant annet skyldes at det ikke ble satt noe krav til disse organene ved optimalisering. Dette understreker viktigheten av at man ved bruk av VMAT må tenke på risikoorgan og friskvev som man tradisjonelt sett ikke har trengt å forholde seg til.

Resultatene viser at minimumsdosene ( $D_{98}$ ) i CTV ved både 3D-CRT og VMAT lå under ønsket nivå, som er 95 % av måldosen. Maksimumsdosen i CTV bør ikke overstige 107 % av den rekvirerte dosen, og begge behandlingsteknikkene lå innenfor dette kravet. De lave minimumsdosene for 3D-CRT kan sannsynligvis tilskrives blokking/innskrenking av marginer i nærheten av risikoorgan (hjerte og lunge), samt at dosen i hudnære områder av CTV også kan bli noe lavere enn ønsket pga build-up-effekten. Dette kommer enda tydeligere frem når man ser på minimumsdosene i PTV. Spesielt en av 3D-CRT-planene hadde en veldig lav  $D_{98}$  for PTV (65,6 % av måldosen), noe som skyldes «blokking» inn i PTV for å redusere hjertedosen. På VMAT-planen for samme pasient førte det strenge hjertedosekravet til at PTV-dekningen også her ble utilstrekkelig med  $D_{98} = 60,6$  %. Alle VMAT-planene hadde et optimaliseringskrav for minimumsdose til PTV, og ved å vekte opp dette kravet kunne man oppnådd en bedre dosedekning til PTV, men det ville antakelig ha gått på bekostning av dosen til hjertet eller andre kritiske organ. I en klinisk hverdag er dette en relevant

problemstilling, som må løses med et kompromiss der pasientspesifikke faktorer gjerne spiller inn.

3D-CRT ga høyest gjennomsnittsdose til hjertet og dosenivået var under 2 Gy på kun 3 av 10 planer. Til sammenligning var gjennomsnittsdosene til hjertet ved VMAT under 2 Gy for 9 av 10 planer, noe som er i tråd med anbefalingene i de nasjonale retningslinjene (2). Resultatene viste at for de tre 3D-CRT-planene med høyest gjennomsnittsdose til hjertet, ga VMAT en betydelig reduksjon av hjertedosen. Dette er i tråd med resultatene fra Osman et al. som viste at kombinasjonen av VMAT og pustestyling reduserte gjennomsnittsdosen til hjertet ytterligere for de med høyest hjertedose i utgangspunktet (3). Kravet om å holde gjennomsnittsdosen til hjertet under 2 Gy kan for enkelte pasienter være vanskelig å oppfylle, og kan medføre at en må gjøre kompromisser med tanke på dekning av målvolumet. For de pasientene som hadde en lav gjennomsnittsdose (rundt 1.0 Gy) til hjertet ved 3D-CRT i studien til Osman et al., medførte VMAT en økning i gjennomsnittlig hjertedose sammenlignet med 3D-CRT. I vår studie så vi også en slik tendens da doseplanen med lavest gjennomsnittsdose til hjertet med 3D-CRT (1,09 Gy) fikk en høyere gjennomsnittsdose til hjertet med VMAT (1,77 Gy). Med samme optimaliseringskrav på alle doseplanene, der gjennomsnittsdosen til hjertet ble satt til 2 Gy, ble ikke ytterligere reduksjon prioritert.

VMAT reduserer høydosene til hjertet ( $D_2$ ) betraktelig sammenlignet med 3D-CRT. Det høye standardavviket for 3D-CRT (6,86) indikerer en større spredning av variablene enn ved VMAT (1,11). To av 3D-CRT-planene hadde  $D_2$  på henholdsvis 21,07 Gy og 19,55 Gy, mens høyeste registrerte  $D_2$  ved VMAT var 7,81 Gy. Optimaliseringskravene som ble satt til hjertet og pasientens ytterkontur, samt bedre konformitet ved VMAT, ga gevinst i form av lavere høydoser til hjertet ( $D_2$ ).

Verken VMAT eller 3D-CRT ga doser over 30 Gy til hjertet i denne studien, noe som ifølge Gagliardi et al. (5) vil bety at risikoen for å utvikle koronar sykdom er minimal. 7 av 10 3D-CRT-planer ga imidlertid doser til hjertet over 25 Gy, men dette volumet var dog totalt sett på under 1 %. På VMAT-planene var ingen hjertedoser over 25 Gy. Det betyr at vi med både VMAT og 3D-CRT klarte å følge Helsedirektoratets anbefalinger om at mindre enn 5 % av hjertet bør få en dose  $\geq 50$  % av måldosen ( $\geq 25$  Gy).

Helsedirektoratet (2) anbefaler at dose til lungene ( $V_{20\text{ Gy}}$ ) bør være under 35 % (ved dosebelastning opp til 50 Gy). Gjennomsnittlig var  $V_{20\text{ Gy}}$  på under 25% for alle planene, men for en av 3D-CRT-planene var  $V_{20\text{ Gy}}$  på 34,69 %, hvor VMAT klarte å redusere dosenivået med 10%. På samme måte som man kan få redusert hjertedosen betydelig med VMAT for de som i utgangspunktet har høy dose til hjertet, kan man også se tilsvarende effekt når det gjelder reduksjon av lungedose med VMAT.

Gjennomsnittsdosen til lunge ved begge behandlingsteknikker viser doser godt under 20-30 Gy. Gjennomsnittsdosene var 11,75 Gy og 11,28 Gy for henholdsvis 3D-CRT og VMAT, noe som er i tråd med Marks et al. sine anbefalinger (6). En av 3D-CRT-planene skilte seg ut med en gjennomsnittsdose på 16,04 Gy til venstre lunge, mens bruk av VMAT reduserte gjennomsnittsdosen til 12,68 Gy.

VMAT ga en statistisk signifikant høyere gjennomsnittsdose til høyre bryst enn 3D-CRT. For en pasient var gjennomsnittsdosen til høyre bryst 4,87 Gy med VMAT, og kun 0,90 Gy ved 3D-CRT. Osman et al. (3) og Swamy et al. (8) har vist tilsvarende gjennomsnittsdoser på henholdsvis 5,6 Gy og 2,5 Gy for VMAT og 1,0 Gy og 0,7 Gy for 3D-CRT. I vår studie ble det ikke satt noen optimaliseringskrav for høyre bryst. For videre arbeid og eventuelt klinisk bruk bør det imidlertid legges inn optimaliseringskrav til motsatt bryst, slik at man får kontroll på dosenivåene og har mulighet til å påvirke disse.

VMAT reduserte høydosene til kroppsvolumet som mottar en dose over 40 Gy betydelig. Spredningen på  $V_{40\text{ Gy}}$  var størst for 3D-CRT-pasientgruppen, og for 3 av planene var  $V_{40\text{ Gy}}$  rundt 7 %. Ved alle doseplaner med 3D-CRT var  $V_{40\text{ Gy}}$  høyere enn ved VMAT. Dette kan blant annet skyldes at vi brukte et «Surrounding dose fall off» krav til pasientens ytterkontur (Tabell 2) på VMAT-planene. Økt andel kroppsvolum som mottar en dose på 40 Gy eller mer er tidligere vist å være relatert til betydelig økning i andel pasienter som utvikler fatigue (7), og dette funnet representerer en betydelig fordel ved bruk av VMAT i denne studien.

For RVR viste resultatene en statistisk signifikant forskjell i  $V_{40\text{ Gy}}$ , hvor  $V_{40\text{ Gy}}$  var betydelig høyere (3-4 ganger større) ved 3D-CRT enn ved VMAT, noe som ble gjenspeilet gjennom

lavere CI ved VMAT. Lavdosene vil derimot være fordelt over et større volum ved VMAT enn ved 3D-CRT. Gjennomsnittsdosene til RVR var relativt like ved VMAT og 3D-CRT.

Ettersom VMAT-teknikk baserer seg på multiple stråleretninger, og avsetter dose i vev utenfor PTV, vil en få et «lavdosebad» utenfor målvolumet. Bruk av VMAT ved behandling av brystkreft kan dermed medføre økt dose til motsatt bryst eller annet friskvev sammenlignet med 3D-CRT. Avveiningen mellom teknikkene vil til en viss grad derfor dreie seg om et valg mellom normalvevsskade som følge av unødig volum med høye dosenivå for 3D-CRT, kontra økt risiko for sekundærkreft med større volum eksponert for lave doser ved VMAT. Det er ikke konsensus om hvilken teknikk som gir høyest risiko for sekundærkreft, da modellene for risiko ved doser over 4-5 Gy er usikre (15). Uansett biologisk modell vil den økte gjennomsnittsdosen i motsatt bryst og lunge representere en økt risiko for stråleindusert kreft. Det er viktig å poengtere at VMAT-planene i denne studien kun ble optimalisert en gang etter faste kriterier for å oppnå et sammenlignbart resultat, og at mulighetene med VMAT derfor ikke er utnyttet maksimalt. Ved å sette strenge optimaliseringskrav til høyre bryst og høyre lunge vil man kunne begrense dosene til disse organene, men man kan da kunne risikere at dosene til hjerte og venstre lunge øker noe sammenlignet med det vi fant i denne studien.

## **Konklusjon**

Studien viser at pustestyrte VMAT ved bestråling av venstre bryst med regionale lymfeknuter etter kirurgisk behandling av brystkreft ga en signifikant mer konform bestråling enn 3D-CRT. Bruk av VMAT ga også lavere maksimumsdoser og gjennomsnittsdoser til hjertet, samt lavere  $V_{40Gy}$  til pasienten. Det ser ut til at spesielt pasientene som får relativt høy hjertedose ved 3D-CRT, kan oppnå en betydelig dosereduksjon ved bruk av VMAT.

Ulempen ved VMAT i denne standardiserte studien var økt dose til høyre bryst, høyre lunge, samt lavdosebad for øvrig, noe som kan medføre økt risiko for stråleindusert kreft.

Dersom VMAT skal implementeres ved strålebehandling av venstresidig brystkreft med regionale lymfeknuter, vil det være viktig å sette krav til flere risikoorganer i optimaliseringsprosessen. På denne måten kan man tydeligere se hvilke pasientspesifikke kompromisser som er nødvendige, og samtidig oppnå en homogen og konform doseplan når det gjelder dekning av målvolum.

## Referanser

1. Larsen IK, Møller B, Johannesen TB, Robsahm TE, Grimrud TK, Larønningen S, et al. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2018 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway; 2019.
2. NBCG. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. Helsedirektoratet; 2020.
3. Osman SO, Hol S, Poortmans PM, Essers M. Volumetric modulated arc therapy and breath-hold in image-guided locoregional left-sided breast irradiation. *Radiother Oncol.* 2014;112(1):17-22.
4. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(11):987-98.
5. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, Correa C, Pierce LJ, Allen AM, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S77-85.
6. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, Kong FM, Bradley JD, Vogelius IS, et al. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S70-6.
7. Reidunsdatter RJ, Rannestad T, Frengen J, Frykholm G, Lundgren S. Early effects of contemporary breast radiation on health-related quality of life - predictors of radiotherapy-related fatigue. *Acta Oncol.* 2011;50(8):1175-82.
8. Swamy ST, Radha CA, Kathirvel M, Arun G, Subramanian S. Feasibility study of deep inspiration breath-hold based volumetric modulated arc therapy for locally advanced left sided breast cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(20):9033-8.
9. Hjelstuen MHB, Mjaaland I, Vikstrom J, Dybvik KI. Radiation during deep inspiration allows loco-regional treatment of left breast and axillary-, supraclavicular- and internal mammary lymph nodes without compromising target coverage or dose restrictions to organs at risk. *Acta Oncol.* 2012;51(3):333-44.
10. Rudat V, Alaradi AA, Mohamed A, Ai-Yahya K, Altuwaijri S. Tangential beam IMRT versus tangential beam 3D-CRT of the chest wall in postmastectomy breast cancer patients: a dosimetric comparison. *Radiat Oncol.* 2011;6:26.
11. Tverå KraB, E.S.). Stråleterapimaskiner. In: Oslo. Hi, editor. Kompendium for videreutdanningen i stråleterapi. Oslo2012.
12. AB E. Volumetric Modulated Arc Therapy <https://www.elekta.com/radiotherapy/treatment-solutions/quality-assurance/elekta-vmat2019> [
13. Lavernes S. Volum og doser i ekstern stråleterapi - Definisjoner og anbefalinger. Østerås: Statens strålevern; 2012.
14. NBCG. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk,behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft.: Helsedirektoratet; 2014.
15. Schneider U. Mechanistic model of radiation-induced cancer after fractionated radiotherapy using the linear-quadratic formula. *Med Phys.* 2009;36(4):1138-43.