



Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

## Tumori centralnog nervnog sistema

Lincender Cvijetić, Lidija

2021-04

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

<https://bastina.anubih.ba/items/1869d35d-8b9d-470f-b47b-ea4a64471115>

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

<https://bastina.anubih.ba/>

# KOMPARACIJA TRODIMENZIONALNE KONFORMALNE RADIOTERAPIJE (3DCRT) I VOLUMETRIJSKI-MODULIRANE LUČNE TERAPIJE (VMAT-RA) U POSTOPERATIVNOM TRETMANU GLIOBLASTOMA

*Danijela Trokić<sup>1, 2</sup>, Dražan Jaroš<sup>1, 2</sup>, Goran Marošević<sup>1, 2</sup>, Oliver Arsovski<sup>1</sup>,  
Dušan Drljača<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Affidea Centar za radioterapiju IMC Banja Luka, <sup>2</sup>Medicinski fakultet, Univerzitet u Banja Luci

Autorica za korespondenciju:

Danijela Trokić

danijela.trokic@affidea.com

Lektorica za B/H/S jezik: Irma Grebović-Muratović

Lektorica za engleski jezik: Dijana Stričić

primljen: 2020, prihvaćen: 2020, objavljen: 2021

## Apstrakt

*Cilj.* Uporediti dozimetrijske parametre trodimenzionalne konformalne radioterapije (3DCRT) i volumetrijski modulirane lučne radioterapije (VMAT-RA) kod postoperativnog tretmana glioblastoma (GBM). *Metode:* Retrospektivno istraživanje uključilo je pacijente s dijagnozom GBM, liječene u periodu od septembra 2014. do januara 2017. u Centru za radioterapiju Banja Luka. Za svakog pacijenta pojedinačno urađena je simulacija kompjuteriziranom tomografijom (CT) i registracija postoperativne magnetne rezonance (MRI). Delineacija ciljnog volumena (PTV) i organa od rizika (OAR) urađena je prema registri-ranom MRI i ESTRO-ACROP preporukama. Tretman je proveden 3DCRT radioterapijom konkomitantno uz temozolomid. Naknadno je za svakog pacijenta urađen VMAT-RA plan s optimizacionim parametrima koji zadovoljavaju dozne limite OAR. Dodatne optimizacije nisu rađene, jer pacijenti nisu planirani da se zrače VMAT tehnikom. Kontrolnu grupu činili su 3DCRT planovi, a VMAT-RA eksperimentalnu grupu. Propisana je doza TD 54 – 60 Gy. Za obje tehnike zračenja su komparirani dozimetrijski parametri u dozno-volumnom histogramu (DVH). Shapiro-Wilk-ov test pokazao je asimetričnu distribuciju, značajnost razlika je utvrđena Wilcoxonovim testom predznaka rangova. Sve p vrijednosti manje od 0.05 smatra-ne su statistički značajnim. *Rezultati:* Pokrivenost dozom 98%, 95%, 50% i 2% volumena

PTV tehnikom 3DCRT iznosila je  $95.36 \pm 1.08$ ,  $96.88 \pm 0.88$ ,  $100.74 \pm 1.08$  i  $104.76 \pm 1.34$ , a za RA  $96.53 \pm 0.86$ ,  $97.63 \pm 0.65$ ,  $100.05 \pm 0.15$  i  $102.47 \pm 0.55$  redom, statistička značajnost  $p=0.007$ ,  $0.022$ , n.s i  $0.005$ . Indeks homogenosti (HI) za 3DCRT je  $0.09 \pm 0.02$ , za RA  $0.06 \pm 0.01$ ,  $p=0.005$ . Indeks konformalnosti (CI) za 3DCRT je  $0.98 \pm 0.01$ , za RA  $0.98 \pm 0.02$ ,  $p=n.s.$  Doza na moždano stablo, ipsilateralni i kontralateralni optički nerv i hijazmu bila je nešto veća za RA, ali bez statističke značajnosti. Volumen mozga V50 bio je značajno manji kod RA. *Zaključak:* Primjena VMAT- RA tehnike bez dodatnih dozimetrijskih optimizacija u odnosu na 3DCRT rezultira boljom pokrivenosti PTV-a dozom i boljom homogenosti doze unutar PTV-a, ali bez značajne razlike u dozi koju primaju OAR.

**Ključne riječi:** glioblastoma, VMAT, RapidArc, 3DCRT

## UVOD

Glioblastoma multiforme (GBM), uz anaplastični astroцитom, pripada grupi glijalnih tumora visokog gradusa (*high grade glioma, HGG*). GBM je agresivni tumor brzo progredirajućeg, difuzno infiltrativnog rasta, zbog čega centralno nekrotizira. Mikroskopski, bolest se rano širi duž nervnih puteva, radijalno oko vidljivog tumora, na arealu od nekoliko centimetara (1), dok su metastaze ekstrakranijalno izuzetno rijetke. Budući da je udaljene tumorske fokuse nemoguće prikazati bilo kojom slikovnom dijagnostičkom tehnikom, teško je optimizirati lokalni tretman. Zbog toga, nakon lokalnog tretmana (hirurgija, radioterapija), tumorski fokusi zaostaju u tkivu mozga i dovode do pojave recidiva bolesti. Sve zajedno dovodi do značajnog morbiditeta i mortaliteta i rezultira lošom prognozom. Petogodišnje preživljenje pacijenata s GBM je oko 5% (2), a srednje preživljenje 9–15 mjeseci (3). Od svih primarnih tumora mozga, HGG čini gotovo 60%, tj. HGG su najčešći primarni tumori mozga (1, 2). Prema posljednjoj WHO klasifikaciji iz 2016. [3], dijagnoza HGG, odnosno GBM postavlja se na osnovu histoloških karakteristika, a zatim molekularnih i genetskih testiranja, koja daju dodatnu informaciju o biologiji tumora i imaju prediktivni i prognostički značaj (3). Prema navedenom, GBM se dijeli u izocitrat-dehidrogenaza divlji tip (IDH *wild type*, IDH wt), tj. primarni GBM i IDH mutirani tip (IDHm), tj. sekundarni GBM (3-5). Primarni GBM, IDHwt ima kraći period do prezentacije bolesti, manje ukupno preživljenje i najlošiju prognozu od svih ostalih primarnih tumora mozga (3-7). Standardni pristup liječenju i onaj koji daje najbolji ishod je tri-modalni pristup: hirurgija + radioterapija + hemoterapija. Tzv. Stupov režim je zlatni standard i uključuje hiruršku maksimalnu redukciju tumora + radiklana radioterapija do TD 60 Gy, sa potencijacijom hemoterapijom temozolomidom (TMZ) + adjuvantna hemoterapija TMZ (8-12).

Radioterapija trodimenzionalnom konformalnom tehnikom (3D-CRT) omogućila je isporuku preporučene doze zračenja od 54 Gy do 60 Gy u dnevnim dozama od 1.8 Gy do 2 Gy (8). Tehnološki razvoj rezultirao je poboljšanim tehnikama dijagnostičkog prikaza tumora, imobilizacije pacijenta i tehnika zračenja koje bolje konformiraju dozu oko volumena koji je potrebno zračiti, uz značajno bolju poštedu okolnih struktura (moždanog stabla, hijazme, retine i optičkih nerava). Brojna klinička istraživanja su direktno poredila 3D-CRT, intenzitetom moduliranu radioterapiju (*Intensity Modulated Radiotherapy, IMRT*) i volumetrijski moduliranu lučne terapije (*Volumetric Modulated Arc Therapy, VMAT*) (13-20, 26-28). Međutim, nije zabilježena statistički značajna razlika u kontroli bolesti, tj. vremenu do progresije bolesti i ukupnom preživljenju između navedenih tehnika zračenja (18-22). Obrazac po kojemu bolest recidivira je lokalni u 72–93% pacijenta, bilo unutar volumena prethodno tretiranog tumora, bilo na periferiji istog, a nešto rjeđe se javlja u drugim dijelovima mozga (19-21). *Post mortem* studije iz 80-ih godina pokazale su da se recidiv najčešće javlja unutar 2 cm od ruba resekcione šupljine (23, 24) i imale su značajan uticaj na dotadašnju kliničku praksu u smislu promjene volumena zračenja mozga pacijenata s GBM. Obrazac recidiviranja je ostao nepromijenjen do danas.

Recidiv bolesti zahtijeva retreatman, koji je moguće provesti kod oko 50% pacijenata. Retreatman može biti bilo koji pojedinačni modalitet iz kombinacije tri standardna, dakle ili samo hirurški ili samo radioterapijski ili samo hemoterapijski. Ponekad je moguće napraviti kombinaciju dva od tri pomenuta. A najrjeđe je moguće ponoviti tretman sa sva tri modaliteta u standardnom režimu. Razlog tome je najčešće loše opšte stanje pacijenta, ali i limiti prethodno provedenih tretmana. Iz aspekta radioterapije, retreatman je moguć ukoliko ne dovodi do značajnog toksiciteta na zdrava tkiva, prvenstveno okolne zdrave strukture. Veoma je bitno koju dozu primaju kritični organi od rizika prilikom postoperativne radioterapije GBM.

Iz svega navedenog, cilj ovog rada jeste uporediti dozimetrijske parametre 3D-CRT i VMAT-RA kod postoperativnog tretmana GBM i utvrditi da li VMAT tehnika zračenja ima dozimetrijsku prednost u odnosu na 3D-CRT ukoliko se planiranje uradi bez dodatnih optimizacija.

## PACIJENTI I METODE

Retrospektivno istraživanje, koje je odobreno od institucionalnog Etičkog komiteta, uključilo je nasumično odabranih 10 pacijenta s novootkrivenim i PH

potvrđenim GBM. Pisani pristanak pacijenata nije bilo moguće nabaviti zbog vrste istraživanja (retrospektivno). Svi pacijenti liječeni su u periodu od septembra 2014. do januara 2017. u Centru za radioterapiju Banja Luka. Tokom 2017/2018. u kliničku praksu Centra uvedena je VMAT tehnika zračenja kao standardni pristup za tretman navedenih pacijenata, koji su osim PH verifikacije ispunjavali i kriterije dobrog opšteg stanja i prognostički povoljne RPA (*recursive partitionig analisys*) grupe.

Odlukom Multidisciplinarnog konzilija svim pacijentima je urađen kontrolni MRI mozga 4-6 sedmica nakon operativnog zahvata i proveden nastavak tretmana po Stupovom režimu: hirurška maksimalna redukcija tumora + radikalna radioterapija standardno frakcionirana do TD 54 Gy ili TD 60 Gy u 27, odnosno 30 frakcija, standardno frakcionirana u dnevnoj dozi od TD 2 Gy/d, s potencijacijom hemoterapijom temozolomidom (TMZ) u dozi 75mg/m<sup>2</sup> per os u toku cijelog trajanja zračenja, uključivo i dane vikenda + adjuvantna hemoterapija TMZ u dozi 150–200 mg/m<sup>2</sup> per os u trajanju od 5 dana, s ciklusima na 28 dana, ukupno 6 ciklusa. Postoperativni MRI je definirao nivo resekcije i upotrijebljen je za definiranje tretmanskog volumena zračenja.

Za svakog pacijenta pojedinačno urađena je simulacija kompjuteriziranom tomografijom (CT) na 16 slojnom CT aparatu (*GE Light speed RT*), debljina sloja 2.5 mm. Pozicioniranje pacijenta učinjeno je u supinaciji, prema pokretnom laserskom sistemu *LAP Dorado CT-3* unutar simulacione sobe u tzv. izocentar, dok je imobilizacija izvršena podlošcima za vrat obilježenim brojevima 3 i 5 uz personalizirane termoplastične maske *Orfit efficast hybrid IMRT reinforced*. Simulacioni CT snimci su potom koregistrirani s preoperativnim i postoperativnim MRI. Delineacija ciljnih volumena (*gross tumor volume*, GTV, *clinical target volume* CTV, *planning target volume*, PTV) i organa od rizika (OAR) urađena je na simulacionom CT prema registriranim MRI i ESTRO-ACROP preporukama: u GTV je uključena postoperativna šupljina i vidljivi rezidualni tumor (nađen kod 2 pacijenta); CTV je volumen GTV ekspaniran za 2 cm, uključen je i vidljivi edem, a struktura CTV nije uključila okolne strukture (moždano stablo, očni živci, hijazma, falks, kosti) koje nisu bile infiltrirane tumorom, niti je volumen CTV prelazio medijalnu liniju; PTV je volumen CTV ekspaniran za 5 mm (25). Tretman je proveden 3DCRT radioterapijom konkomitantno uz temozolomid, po Stupovom režimu. U svrhu ovog istraživanja, naknodno je za svakog pacijenta urađen VMAT-Rapid Arc (RA) plan s jednom optimizacijom prema parametrima koji zadovoljavaju dozne limite OAR prema QUANTEC (*Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic*) (29). Dodatne optimizacije nisu rađene, jer pacijenti

nisu planirani da se zrače VMAT tehnikom, kao i zbog ideje ovog istraživanja da se porede parametri 3D-CRT i VAMT-RA s jednom optimizacijom. Isti pacijenti činili su i eksperimentalnu grupu i kontrolnu grupu i to tako da su VMAT-RA planovi činili eksperimentalnu grupu, dok su 3D-CRT planovi činili kontrolnu grupu. Propisana je doza TD 54 – 60 Gy, što je bilo predodređeno odnosom lokalizacije tumora, tj. volumena koji je tretiran prema mogućanom stablu, očnim živcima i hijazmi. Planovi i za 3D-CRT i za VMAT-RA urađeni su u *Varian Eclipse V.13.6* sistemu. Korištena energija bila je 6 MV. Za obje tehnike zračenja su komparirani dozimetrijski parametri u dozno-volumnom histogramu (DVH). Promatrani parametri bili su: pokrivenost PTV propisanom dozom kako je definirano u preporukama ICRU 83 i to u vrijednostima 98% propisane doze (doza blizu maksimalne), 95% propisane doze (najmanja dozvoljena doza na tretirani volumen), 2% propisane doze (doza blizu minimalne), te doze isporučene na OAR. Određen je indeks homogenosti zračenja (HI) prema formuli:

$$HI = \frac{D_{max} - D_{min}}{D_{mean}}$$

gdje  $D_{max}$  predstavlja dozu blizu maksimalno isporučenoj dozi, a određuje se na 2% volumena PTV,  $D_{min}$  predstavlja dozu blizu minimalno isporučenoj dozi, a određuje se na 98% volumena PTV,  $D_{mean}$  je srednja doza na 50% volumena PTV. Sve navedene doze izražene su Gy, a očitane su iz DVH za svaku tehniku zračenja pojedinačno. Određen je i indeks konformalnosti (CI) prema formuli:

$$CI = \frac{V_{95}}{V_{ptv}}$$

gdje  $V_{95}$  predstavlja volumen PTV izražen u  $cm^3$  koji je primio 95% propisane doze, a  $V_{ptv}$  predstavlja ukupni volumen PTV izražen u  $cm^3$ .

Shapiro-Wilk-ov test pokazao je asimetričnu distribuciju, značajnost razlika je utvrđena Wilcoxonovim testom predznaka rangova. Uzorak je mali, pojedine varijable su asimetrične, a za pojedine su utvrđene visoke vrijednosti varijabiliteta. Sve p vrijednosti manje od 0.05 smatrane su statistički značajnim. Podaci su obrađeni u SPSS 23 programskom paketu.

## REZULTATI

Od ukupnog broja analiziranih pacijenata, omjer muški:ženski pacijenti bio je 60:40. Srednja životna dob bila je 50.2 godine, (raspon 25–62). Opšte stanje bilo je ECOG PS 0. Svi su pacijenti završili konkomitantni tretman s TMZ.

Za lakše praćenje rezultata, popis skraćenica koje se odnose na ciljni volumen korištenih u ovoj analizi naveden je u Tabeli 1.

*Tabela 1. Popis skraćenica korištenih u anlizi rezultata*

|           |  |
|-----------|--|
| D98       | Doza koju primi 98% volumena targeta (PTV) izražen u %   |
| D98 Gy    | Doza koju primi 98% volumena PTV izražen u Gy (jedinica isporučene/apsorbirane doze zračenja)<br><b>Dmin – dose near minimum</b> |
| EqSph98   | Volumen mozga izražen kao ekvivalent sfere (prečnik) izražen u cm i odgovara 98% PTV   |
| D95       | Doza koju primi 95% volumena targeta (PTV) izražen u %   |
| D95 Gy    | Doza koju primi 95% volumena PTV izražen u Gy (jedinica isporučene/apsorbirane doze zračenja)                                    |
| EqSph95   | Volumen mozga izražen kao ekvivalent sfere (prečnik) izražen u cm i odgovara 95% PTV   |
| D50       | Doza koju primi 50% volumena targeta (PTV) izražen u %   |
|           | <b>Dmean – mean dose</b>   |
| D50 Gy    | Doza koju primi 50% volumena PTV izražen u Gy (jedinica isporučene/apsorbirane doze zračenja)                                    |
| EqSph50   | Volumen mozga izražen kao ekvivalent sfere (prečnik) izražen u cm i odgovara 50% PTV   |
| D2        | Doza koju primi 2% volumena targeta (PTV) izražen u %  |
| D2 Gy     | Doza koju primi 2% volumena PTV izražen u Gy (jedinica isporučene/apsorbirane doze zračenja)<br><b>Dmax – dose near maximum</b>  |
| EqSph     | Volumen mozga izražen kao ekvivalent sfere (prečnik) izražen u cm i odgovara 2% PTV  |
| HI        | Indeks homogenosti ( <i>Homogeneity index</i> )  |
| V95 ccm   | Volumen mozga koji primi 95% propisane doze izražen u ccm  |
| Vptv      | Ukupni volumen PTV izražen u ccm   |
| EqSph V95 | Volumen mozga izražen kao ekvivalent sfere (prečnik) izražen u cm i odgovara Volumenu mozga koji primi 95% propisane doze        |
| CI        | Indeks konformalnosti ( <i>Conformity index</i> )  |
| Min D Gy  | Minimalna doza isporučena unutar PTV zabilježena u sistemu   |
| Max D Gy  | Maksimalna doza isporučena unutar PTV zabilježena u sistemu  |

Tabela 2. pokazuje rezultate aritmetičke sredine i standardne devijacije za parametara koji se odnose na ciljni volumen, te statističku značajnost razlika između 3D-CRT i VMAT-RA.

*Tabela 2. Aritmetičke sredine ( $\pm$  standardna devijacija) parametara statistički značajnost razlika između 3D-CRT i VMAT-RA*

|          | 3D-CRT              | VMAT-RA             |               |
|----------|---------------------|---------------------|---------------|
| D98      | 95,36 $\pm$ 1,08    | 96,53 $\pm$ 0,86    |               |
| D98 Gy   | 51,51 $\pm$ 5,06    | 52,91 $\pm$ 4,17    | <b>p=,005</b> |
| EqSph98  | 8,89 $\pm$ 1,22     | 8,89 $\pm$ 1,22     | n.s           |
| D95      | 96,88 $\pm$ 0,88    | 97,63 $\pm$ 0,65    | <b>p=,022</b> |
| D95 Gy   | 52,33 $\pm$ 5,02    | 53,51 $\pm$ 4,17    | <b>p=,009</b> |
| EqSph95  | 8,80 $\pm$ 1,21     | 8,80 $\pm$ 1,21     | n.s           |
| D50      | 100,74 $\pm$ 1,08   | 100,05 $\pm$ 0,15   | n.s           |
| D50Gy    | 54,39 $\pm$ 4,94    | 54,83 $\pm$ 4,16    | n.s           |
| EqSph50  | 7,11 $\pm$ 0,99     | 7,11 $\pm$ 0,99     | n.s           |
| D2       | 104,76 $\pm$ 1,34   | 102,47 $\pm$ 0,55   | <b>p=,005</b> |
| D2Gy     | 56,54 $\pm$ 4,92    | 56,15 $\pm$ 4,14    | n.s           |
| EqSph2   | 2,43 $\pm$ 0,35     | 2,44 $\pm$ 0,35     | n.s           |
| HI       | 0,09 $\pm$ 0,02     | 0,06 $\pm$ 0,01     | <b>p=,005</b> |
| V95 ccm  | 381,72 $\pm$ 137,18 | 387,83 $\pm$ 139,70 | n.s           |
| Vptv     | 394,06 $\pm$ 145,69 | 394,06 $\pm$ 145,68 | n.s           |
| EqSphV95 | 8,89 $\pm$ 1,21     | 8,91 $\pm$ 1,19     | n.s           |
| CI       | 0,98 $\pm$ 0,01     | 0,98 $\pm$ 0,02     | n.s           |
| minDGy   | 44,69 $\pm$ 8,31    | 47,16 $\pm$ 5,26    | <b>p=,047</b> |
| maxDGy   | 57,31 $\pm$ 4,94    | 58,06 $\pm$ 4,35    | n.s           |

Rezultati poređenja rezultata koji se odnose na ciljni volumen između 3D-CRT i VMAT-RA tehnike zračenja prikazani su u Tabeli 3.

*Tabela 3. Poređenje 3D-CRT i VMAT-RA tehnike zračenja poredeći odnose doze za 98%, 95%, 50% i 2% propisane doze prema volumenu koji primi tu dozu zračenja, određen je indeks homogenosti i indeks konformalnosti. Podaci su prikazani rezultatima srednjih vrijednosti i standardne devijacije, te rezultatima Shapiro-Wilkovih i Wilcoxonovih testova*

|          | 3D-CRT |        |        |        | VMAT-RA |        |         |         | Z      | P           |
|----------|--------|--------|--------|--------|---------|--------|---------|---------|--------|-------------|
|          | M      | SD     | Skew   | Kurt   | M       | SD     | Skew    | Kurt    |        |             |
| D98      | 95,36  | 1,08   | -0,081 | -1,752 | 96,53   | 0,86   | -1,118  | 0,51    | -2.703 | <b>,007</b> |
| D98 Gy   | 51,51  | 5,06   | 0,103  | -1,171 | 52,91   | 4,17   | 0,402   | -1,465  | -2.803 | <b>,005</b> |
| EqSph98  | 8,89   | 1,22   | -0,675 | -1,245 | 8,89    | 1,22   | -0,675  | -1,245  | .000   | 1,000       |
| D95      | 96,88  | 0,88   | 0,213  | -0,901 | 97,63   | 0,65   | -1,215  | 1,006   | -2.293 | <b>,022</b> |
| D95Gy    | 52,33  | 5,02   | 0,057  | -1,237 | 53,51   | 4,17   | 0,336   | -1,468  | -2.599 | <b>,009</b> |
| EqSph95  | 8,80   | 1,21   | -0,68  | -1,195 | 8,80    | 1,21   | -0,68   | -1,195  | .000   | 1,000       |
| D50      | 100,74 | 1,08   | 0,788  | -1,181 | 100,05  | 0,15   | -0,913  | 2,657   | -1.172 | ,241        |
| D50Gy    | 54,39  | 4,94   | -0,042 | -1,265 | 54,83   | 4,16   | 0,147   | -1,508  | -357   | ,721        |
| EqSph50  | 7,11   | 0,99   | -0,66  | -1,265 | 7,11    | 0,99   | -0,66   | -1,265  | .000   | 1,000       |
| D2       | 104,76 | 1,34   | -0,389 | -2,01  | 102,47  | 0,55   | 0,771   | 0,242   | -2.803 | <b>,005</b> |
| D2 Gy    | 56,54  | 4,92   | -0,051 | -1,309 | 56,15   | 4,14   | 0,023   | -1,496  | -1.784 | ,074        |
| EqSph2   | 2,43   | 0,35   | -0,527 | -1,477 | 2,44    | 0,35   | -0,631  | -1,389  | -1.000 | ,317        |
| HI       | 0,09   | 0,02   | -0,154 | -1,527 | 0,06    | 0,01   | 0,839   | -0,468  | -2.809 | <b>,005</b> |
| V95 ccm  | 381,72 | 137,18 | -0,418 | -1,347 | 387,83  | 139,70 | -0,514  | -1,434  | -1.580 | ,114        |
| Vptv     | 394,06 | 145,69 | -0,452 | -1,47  | 394,06  | 145,68 | -0,452  | -1,47   | -1.000 | ,317        |
| EqSphV95 | 8,89   | 1,21   | -0,661 | -1,19  | 8,91    | 1,19   | -0,703  | -1,155  | -1.000 | ,317        |
| CI       | 0,98   | 0,01   | -0,278 | -1,972 | 0,98    | 0,02   | -2,254* | 5,369** | -552   | ,581        |
| minDGy   | 44,69  | 8,31   | -0,462 | 0,516  | 47,16   | 5,26   | 0,273   | -1,009  | -1.988 | <b>,047</b> |
| maxDGy   | 57,31  | 4,94   | -0,115 | -1,135 | 58,06   | 4,35   | -0,106  | -1,5    | -663   | ,508        |

Tabela 4. pokazuje popis skraćena OAR koji su praćeni u ovom istraživanju.

*Tabela 4. Popis skraćena OAR*

|           |  |
|-----------|--|
| PRVLNip   | PRV lens ipsilateral – PRV istostrane leće   |
| PRVLNkl   | PRV lens contralateral– PRV suprotne leće  |
| lensIP    | Ipsilateralna leća   |
| lensKL    | Kontralateralna leća   |
| Brainstem | Moždano stablo   |
| WBV50     | Whole brain V50, volumen mozga koji primi 50 Gy (ukupni mozak WB =brain+brainstem+PTV) |
| opNip     | Optical nerv ipsilateral – očni živac istostrani                                       |
| opNkl     | Optical nerv contralateral– očni živac suprotni  |
| Chiasma   | Hijazma  |
| Scord     | Spinal cord –kičmena moždina   |
| PRVscord  | PRV kičmene moždine  |

Tabela 5. pokazuje vrijednosti aritmetičke sredine i standardne devijacije za doze na OAR i statističku značajnost razlika između 3D-CRT i VMAT-RA.

*Tabela 5. Aritmetičke sredine ( $\pm$  standardna devijacija) parametara i statistički značajnost razlika 3D-CRT i VMAT-RA*

|           | 3D-CRT            | VMAT- RA          |                |
|-----------|-------------------|-------------------|----------------|
| PRVLNip   | 2,65 $\pm$ 1,69   | 6,04 $\pm$ 2,39   | <b>p= ,007</b> |
| PRVLNkl   | 2,20 $\pm$ 2,02   | 5,87 $\pm$ 1,86   | <b>p=,005</b>  |
| lensIP    | 2,29 $\pm$ 1,38   | 4,80 $\pm$ 1,28   | <b>p=,007</b>  |
| LensKL    | 1,99 $\pm$ 1,68   | 5,03 $\pm$ 1,31   | <b>p=,005</b>  |
| Brainstem | 49,30 $\pm$ 13,76 | 49,60 $\pm$ 14,25 | n.s            |
| WBV50     | 12,23 $\pm$ 7,17  | 6,77 $\pm$ 1,94   | <b>p=,028</b>  |
| opNip     | 29,73 $\pm$ 26,63 | 31,50 $\pm$ 18,93 | n.s            |
| opNkl     | 19,51 $\pm$ 21,91 | 23,22 $\pm$ 14,69 | n.s            |
| Chiasma   | 35,77 $\pm$ 22,07 | 39,69 $\pm$ 17,59 | n.s            |
| Scord     | 9,00 $\pm$ 7,17   | 1,45 $\pm$ 0,68   | <b>p=,007</b>  |
| PRVscord  | 9,90 $\pm$ 7,52   | 1,62 $\pm$ 0,76   | <b>p=,007</b>  |

Tabela 6. prikazuje razlike između 3D-CRT i VMAT-RA u odnosu na doze koje su primili organi od rizika.

*Tabela 6. Poređenje 3D-CRT i VMAT-RA tehnike zračenja poredeći doze na OAR. Podaci su prikazani rezultatima srednjih vrijednosti i standardne devijacije, te rezultatima Shapiro-Wilkovih i Wilcoxonovih testova*

|           | 3D-CRT |       |         |         | VMAT-RA |       |          |         | Z      | P           |
|-----------|--------|-------|---------|---------|---------|-------|----------|---------|--------|-------------|
|           | M      | SD    | Skew    | Kurt    | M       | SD    | Skew     | Kurt    |        |             |
| PRVLNip   | 2,65   | 1,69  | 0,732   | -0,226  | 6,04    | 2,39  | 0,770    | 1,157   | -2.701 | <b>,007</b> |
| PRVLNkl   | 2,20   | 2,02  | 1,165   | 0,087   | 5,87    | 1,86  | 0,669    | 3,409*  | -2.803 | <b>,005</b> |
| lenslP    | 2,29   | 1,38  | 0,299   | -0,795  | 4,80    | 1,28  | 0,003    | 0,692   | -2.701 | <b>,007</b> |
| LensKL    | 1,99   | 1,68  | 1,076   | 0,139   | 5,03    | 1,31  | -0,176   | 1,282   | -2.803 | <b>,005</b> |
| Brainstem | 49,30  | 13,76 | -1,831* | 2,344*  | 49,60   | 14,25 | -3,085** | 9,625** | -866   | ,386        |
| WBV50     | 12,23  | 7,17  | 0,930   | -0,327  | 6,77    | 1,94  | -0,151   | -2,446* | -2.201 | <b>,028</b> |
| opNip     | 29,73  | 26,63 | 0,020   | -2,448* | 31,50   | 18,93 | -0,232   | -1,751  | -561   | ,575        |
| opNkl     | 19,51  | 21,91 | 1,206   | 0,274   | 23,22   | 14,69 | 0,831    | 0,550   | -1.274 | ,203        |
| Chiasma   | 35,77  | 22,07 | -0,472  | -1,567  | 39,69   | 17,59 | -0,956   | -0,558  | -1.122 | ,262        |
| Scord     | 9,00   | 7,17  | 0,612   | -0,403  | 1,45    | 0,68  | 0,347    | -1,032  | -2.701 | <b>,007</b> |
| PRVscord  | 9,90   | 7,52  | 0,394   | -0,812  | 1,62    | 0,76  | 0,419    | -1,086  | -2.701 | <b>,007</b> |

Sažeto, najvažniji rezultati bili bi da je pokrivenost volumena PTV tehnikom 3D-CRT dozom 98%, 95%, 50% i 2% od propisane iznosila  $95.36 \pm 1.08$ ,  $96.88 \pm 0.88$ ,  $100.74 \pm 1.08$  i  $104.76 \pm 1.34$ , a za VMAT-RA  $96.53 \pm 0.86$ ,  $97.63 \pm 0.65$ ,  $100.05 \pm 0.15$  i  $102.47 \pm 0.55$  redom, statistička značajnost  $p=0.007$ ,  $0.022$ , n.s i  $0.005$ . Indeks homogenosti (HI) za 3DCRT je  $0.09 \pm 0.02$ , za RA  $0.06 \pm 0.01$ ,  $p=0.005$ . Indeks konformalnosti (CI) za 3DCRT je  $0.98 \pm 0.01$ , za RA  $0,98 \pm 0,02$ ,  $p=n.s$ . Doza na moždano stablo, ipsilateralni i kontralateralni optički nerv i hijazmu bila je nešto veća za RA, ali bez statističke značajnosti. Volumen mozga V50 bio je značajno manji kod RA.

## DISKUSIJA

Iz ovog istraživanja vidi se da je pokrivenost PTV zadovoljavajuća i s 3D-CRT i s VMAT-RA s jednom optimizacijom, ali za doze u visokim postotcima (doze  $>95\%$ ), bolja je pokrivenost VMAT-RA sa statistički značajnom razlikom ( $p=0.007$  i  $p=0.022$ ). VMAT-RA također je pokazao i bolju homogenost doze u odnosu na 3D-CRT ( $p=0.005$ ), dok je indeks konformalnosti bio bez

statistički značajne razlike za analizirane tehnike. Što se tiče doza na OAR, VMAT-RA tehnikom postignuta je statistički značajna razlika u poštedi zdravog tkiva mozga (V50),  $p=0.028$ , te na kičmenu moždinu,  $p=0.007$ . Doza na kritične OAR (moždano stablo, optičke nerve, hijazmu) je bila nešto veća VMAT-RA, ali bez statistički značajne razlike. Doza na ostale OAR (istostrana i kontralateralna leća i PRV istostrane i kontralateralne leće) bila je veća VMAT-RA sa statistički značajnom razlikom  $p=0.007$  i  $p=0.005$ .

Slične rezultate pokazali su i u studiji Navarria et al. u kojoj su komparirane VMAT i 3D-CRT tehnike zračenja i njihov uticaj na toksicitet, vrijeme do progresije i ukupno preživljenje za pacijente s novootkrivenim GBM. Analiziran je ukupno 341 pacijent, od kojih je 167 tretirano 3D-CRT tehnikom, i sekvencijalno, 174 pacijenta tretirano je VMAT tehnikom zračenja. Obje grupe pacijenata su bile homogene u smislu pacijenata, karakteristika tumora i provedenih tretmana. Obje tehnike postigle su zadovoljavajuću pokrivenost PTV 95% dozom, ali je CI i HI bio bolji za VMAT nego za 3DCRT sa statistički značajnom razlikom  $p<0.001$  i  $p=0.04$ . Srednje visoke doze V35 koju primaju mozak, hijazma i moždano stablo bile su niže kod VMAT tehnike, dok su doze koje primaju optički nervi i leće bez statističke značajnosti. U smislu ishoda liječenja i kontrole bolesti, od 167 pacijenata tretiranih 3DCRT, praćeno je 160 pacijenata. Od tog broja relaps bolesti imalo je 114 pacijenata. Lokalni relaps bio je kod 94 pacijenta (82,5%), a od toga 97 pacijenata (97%), relaps se pojavio u tretiranom volumenu, *in field*. Od 174 pacijenta tretirana VMAT tehnikom, praćeno je 165 pacijenata, relaps je imao 101 pacijent (61%), lokalni relaps bio je kod 74 pacijenta (73,2%), *in field* 82 pacijenta, tj. 95,4%. Autori u zaključku navode da je VMAT superiorniji u odnosu na 3DCRT u smislu bolje konformiranosti doze oko tretiranog volumena, kao i poštede zdravog tkiva mozga u srednjim i visokim dozama (16).

Jedna od prvih studija koja je direktno poredila VMAT-RA s jednim lukom, dinamički IMRT (dIMRT) i 3D-CRT bila je studija Wagner et al. (13). Ova dozimetrijska studija, analizirajući 14 konsektivnih pacijenata s HGG, pokazala je da, ukoliko je PTV udaljen od OAR i to moždanog stabla, optičkih živaca i hijazme, tada je 3D-CRT prihvatljiva tehnika s dobrom pokrivenošću PTV, kratkim vremenom isporuke doze i manjim brojem monitorskih jedinica (MU). Također je napomenuto da je volumen mozga koji prima niske doze zračenja u 3DCRT mali. Ukoliko je PTV blizu OAR, pokrivenost PTV 3D-CRT nije bila adekvatna, tj. bila je smanjena na 68,2% volumena PTV pokrivenog propisanom dozom, a zbog limita doze na OAR (maksimalna doza na moždano stablo, optičke nerve i hijazmu je TD 54 Gy). Nasuprot

tome, i VMAT i IMRT imale su vrlo dobru pokrivenost PTV propisanom dozom, konformiranost doze oko volumena i homogenost doze unutar volumena zračenja. U zaključku daju jasnu preporuku da se PTV blizu OAR ne zrače 3D-CRT, nego VMAT tehnikom. U poređenju VMAT sa IMRT prednost je data VMAT tehnici, zbog manjeg broja MU i kraćeg vremena za isporuku tretmana. Jer što je kraći tretman, to je manja mogućnost da se pacijent pomakne i time izazove grešku u preciznosti isporuke doze. Druga prednost VMAT-RA tehnike je u manjem volumenu mozga koji je primio maksimalnu dozu ( $V_{107\%}$ ). Ali istaknut je i nedostatak VMAT tehnike, a to je veliki volumen zdravog tkiva mozga koji prima niske doze zračenja.

Shaffer et al. analizirali su planove za 10 pacijenata s temporalnim i frontalnim HGG kod kojih se PTV preklapao sa barem jednim kritičnim OAR (moždano stablo, optički nervi, hijazma), dozimetrijskim poređenjem VMAT i konvencionalnog IMRT (cIMRT). Rezultati njihovog istraživanja pokazali su da pokrivenost PTV propisanom dozom, konformalnost i homogenost doze bila jako dobra i bez statistički signifikantne razlike u obje tehnike, dok je VMAT superiorniji u odnosu na cIMRT obzirom na poštedu istostranih OAR, manji broj MU, te kraće vrijeme isporuke doze, obje analizirane tehnike, i cIMRT i VMAT, pokazale su se inferiornijim obzirom na dozu na paralelne OAR (leće, retine, zdravi mozak) u komparaciji sa studijama koje su analizirale nekomplanarne IMRT (14). U inicijalnoj studiji Stupp et al. (9) nagoviješteno je da adjuvantna konkomitantna hemo-radioterapija s TMZ doводи do dužeg perioda bez bolesti i dužeg ukupnog preživljenja, što je kasnije i potvrđeno u studiji istog autora (10). A u studiji Narayana et al. analiziran je klinički i dozimetrijski aspekt IMRT kod HGG. Upravo na temelju ove tri studije, Shaffer et al. su u uvodu obrazložili da se u budućnosti očekuje duže preživljenje pacijenata s HGG, ta da se primjenom IMRT postiže niži akutni i kasni toksicitet, uz adekvatnu pokrivenost PTV propisanom dozom u poređenju s 3D-CRT (26).

Studija Briere et al. (17) potvrđuje rezultate Shaffera et al. (14) i Wagner et al. (13), napominjući da prednosti zabilježene VMAT tehnikom mogu imati značajnu ulogu u reiradijaciji.

U sistematskom pregledu studija o kliničkoj i tehničkoj opravdanosti primjene IMRT kod novootkrivenih GBM, Amelio et al. (15) našli su i analizirali 17 studija, u kojima je analizirano 204 pacijenta. S dozimetrijskog aspekta, 3D-CRT i IMRT pokazali su slične rezultate u pokrivenosti doze, dok je IMRT bio superiorniji u smislu konformiranosti doze, kao i u reduciranju maksimalne doze na OAR i poštedi zdravog tkiva mozga. Hipofrakcionirani

režimi zajedno s hemoterapijom pokazali su čak i bolje rezultate nego standardno frakcionirani, a nijedna studija, ni standardno frakcionirana ni hipofrakcionirana nije prijavila značajniji toksicitet.

Rezultate slične rezultatima dobijenim istraživanjem u našem centru dobili su Thibouw et al. (21). Napravili su studiju koja je komparirala dozimetrijske i kliničke aspekte radioterapije GBM poredeći 3D-CRT i IMRT, analizirajući planove 220 pacijenata i njihov postretmanski klinički tok. Zaključujući da je 3D-CRT i dalje standard u tretmanu HGG, napominju da IMRT daje značajnu prednost kako u poštedi zdravog dijela mozga tako i u pokrivenosti PTV. U ovoj studiji pokazali su da isporuka standardne doze IMRT tehnikom nije poboljšala preživljenje, ali jeste reducirala toksicitet. U preporuci za daljnja istraživanja napominju da ovakav rezultat otvara prostor za eskalaciju doze (primjenom simultane integrirane *boost* doze na tumor), a bez podizanja toksiciteta na zdrava tkiva, s ciljem poboljšanja preživljenja pacijenata s HGG.

I studija Lorentinija et al. (27) promatrala je dozimetrijsko-klinički aspekt primjene IMRT naspram 3D-CRT. Retrospektivno je replanirano i analizirano 17 pacijenata s HGG. Svi pacijenti su prethodno tretirani 3D-CRT tehnikom, a potom replanirani za IMRT tehniku. Analizirani planovi su podijeljeni u 4 grupe po 4 pacijenta prema tome sa koliko se OAR poklapao njihov PTV, uzevši u obzir 4 kritična OAR, i to: moždano stablo, očni živac, hijazma i očna jabučica/retina. Jednu grupu činili su pacijenti kod kojih nema preklapanja OAR i PTV, druga grupa su oni kod kojih se PTV poklapao s jednim OAR, treća grupa s dva OAR i četvrta grupa su pacijenti kod kojih se PTV poklapao s tri OAR. Samo kod jednog pacijenta utvrđeno je preklapanje PTV sa sva četiri OAR. Cilj istraživanja bio je otkriti koji će pacijenti s GBM imati više koristi od IMRT, a koji od 3D-CRT. Njihovi rezultati pokazali su da IMRT uvijek rezultira boljom pokrivenošću PTV u odnosu na 3D-CRT, bez obzira na klinički scenario opisan u 4 grupe pacijenata, kao i kod jednog pacijenta s preklapanjem sva četiri kritična OAR sa PTV. Nadalje, što je veći broj OAR koji su u PTV, to je razlika između IMRT i 3D-CRT veća. Homogenost i konformalnost su ostale značajne bez razlike. Naglašena je statistički signifikantna razlika u dozi na zdravi mozak u smislu redukcije doze primjenom IMRT. U zaključku se ističe da preklapanje PTV s OAR implicira superiorniji IMRT u odnosu na 3D-CRT plan zračenja, a kod preklapanja PTV s tri OAR može poslužiti kao dozimetrijski kriterij za izbor IMRT kao tehnike zračenja.

Analizirajući prethodne studije, Tanabe et al. su osmislili kriterije za selekciju pacijenata za 3D-CRT ili za VMAT bazirane na vjerovatnoći pojave komplikacija u zdravom tkivu mozga (*normal tissue complication probability*,

*NTCP, of brain*). Analizirano je 20 pacijenata s HGG, prethodno tretiranih 3D-CRT. Najprije su svi pacijenti retrogradno replanirani za VMAT. Za svaki plan je izračunat NTCP za mozak. Potom su pacijenti podijeljeni na osnovu NTCP za 3D-CRT za zdravi mozak, s pragom od 5%. Urađena je komparacija NTCP i GTV, odnosno najvećeg djametra GTV. Vjerovatnoća nastanka komplikacije u tkivu zdravog mozga >5% bila je značajno manja kod VMAT planova nego kod 3D-CRT. Također, pacijenti koji su imali veći GTV imali su veću vjerovatnoću nastanka komplikacije u zdravom tkivu mozga. Rezultat studije pokazao je da je prag volumena GTV za nastanak komplikacije, a koji ovisi o tehnici zračenja  $130,5 \text{ cm}^3$ , te je zaključak studije da bi svi pacijenti s  $\text{GTV} \geq 130,5 \text{ cm}^3$  trebali biti zračeni VMAT tehnikom (28).

Obzirom na lokalizaciju HGG, te njegovo biološko ponašanje, tretman HGG je izuzetno kompleksan. Rezultati svih prikazanih studija, kao i našeg istraživanja, pokazuju da je moguće isporučiti propisanu dozu na zadani volumen koristeći konformalne tehnike zračenja, a visoko konformalne tehnike poput IMRT i VMAT daju bolje rezultate. Očekivani tok bolesti nameće potrebu za retreatmanom, te smanjenje toksičnosti u svakom pojedinom pristupu liječenju je potrebno da bi se napravio prostor za ponavljanje istog.

Nedostatak ovog istraživanja je u malom broju pacijenata, te različitim propisanim ukupnim dozama (60% pacijenata je primilo ukupnu dozu TD 54 Gy, a 40% pacijenata ukupnu dozu TD 60 Gy). Razlog za isporuku manje doze je preklapanje PTV s kritičnim OAR. Nedostatak ovog istraživanja je i u tome što nije uzeta u obzir distanca između PTV i najbližeg kritičnog OAR, te broj OAR s kojima se poklapa PTV ili je u bliskom odnosu.

Prijedlog za daljnja istraživanja bio bi da se pacijenti stratificiraju prema udaljenosti PTV od OAR, te da se u VMAT-RA planu dodatnim optimizacijama smanji doza na okolna zdrava tkiva, što bi bilo u skladu s rezultatima u gore pomenutim studijama.

## ZAKLJUČAK

Primjena VMAT- RA tehnike bez dodatnih dozimetrijskih optimizacija u odnosu na 3DCRT rezultira boljom pokrivenosti PTV-a dozom i boljom homogenosti doze unutar PTV-a, ali bez značajne razlike u dozi koju primaju OAR. Za optimalnu primjenu VMAT-RA neophodno je planirati tretman s dodatnim optimizacijama radi bolje poštede OAR.

## Sukob interesa

Autori izjavljuju da u ovom istraživanju nisu imali sukoba interesa.

## Finansiranje

Retrospektivna studija provedena u našem centru nije zahtijevala dodatna finansiranja.

## Doprinos autora

Svi autori su aktivno sudjelovali u dizajnu istraživanja (Arsovski O i Marošević G), prikupljanju podataka (Trokić D i Drljača D), replaniranju (Jaroš D), statističkoj analizi (Trokić D i Marošević G) i diskusiji (Trokić D, Marošević G i Arsovski O).

## Zahvala

Zahvaljujemo se Dijani Stričić na lektoriranju apstrakta na engleskom jeziku.

## Reference

1. Holland EC. Glioblastoma multiforme: the terminator. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Jun 6;97(12):6242–6244.
2. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014. *Neuro Oncol*. 2017;19(suppl\_5):v1–v88.
3. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131(6):803–820.
4. Nonoguchi N, Ohta T, Oh JE, Kim YH, Kleihues P, Ohgaki H. TERT promoter mutations in primary and secondary glioblastomas. *Acta Neuropathol*. 2013;126(6):931–937.
5. Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2013;19(4):764–772.
6. Gerstner ER, Chen PJ, Wen PY, Jain RK, Batchelor TT, Sorensen G. Infiltrative patterns of glioblastoma spread detected via diffusion MRI after treatment with cediranib. *Neuro Oncol*. 2010;12(5):466–472.
7. Li XZ, Li YB, Cao Y, et al. Prognostic implications of resection extent for patients with glioblastoma multiforme: a meta-analysis. *J Neurosurg Sci*. 2017;61(6):631–639.
8. Available at [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cns\\_blocks.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns_blocks.pdf). Last visited on 21 Feb 2020.
9. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352(10):987–996.
10. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a

- randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):459–466.
11. Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg.* 1978;49(3):333–343.
  12. Kristiansen K, Hagen S, Kollevold T, et al. Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on survival time: a prospective multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group. *Cancer.* 1981;47(4):649–652.
  13. Wagner D, Christiansen H, Wolff H, Vorwerk H. Radiotherapy of malignant gliomas: comparison of volumetric single arc technique (RapidArc), dynamic intensity-modulated technique and 3D conformal technique. *Radiother Oncol.* 2009;93(3):593–596.
  14. Shaffer R, Nichol AM, Vollans E, et al. A comparison of volumetric modulated arc therapy and conventional intensity-modulated radiotherapy for frontal and temporal high-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(4):1177–1184. Infusino E. Clinical utility of RapidArc™ radiotherapy technology. *Cancer Manag Res.* 2015;7:345–356.
  15. Amelio D, Lorentini S, Schwarz M, Amichetti M. Intensity-modulated radiation therapy in newly diagnosed glioblastoma: a systematic review on clinical and technical issues [published correction appears in *Radiother Oncol.* 2011 Feb;98(2):253] [published correction appears in *Radiother Oncol.* 2011 May;99(2):253]. *Radiother Oncol.* 2010;97(3):361–369.
  16. Navarria P, Pessina F, Cozzi L, et al. Can advanced new radiation therapy technologies improve outcome of high grade glioma (HGG) patients? analysis of 3D-conformal radiotherapy (3DCRT) versus volumetric-modulated arc therapy (VMAT) in patients treated with surgery, concomitant and adjuvant chemo-radiotherapy. *BMC Cancer.* 2016;16:362.
  17. Briere TM, McAleer MF, Levy LB, Yang JN. Sparing of normal tissues with volumetric arc radiation therapy for glioblastoma: single institution clinical experience. *Radiat Oncol.* 2017;12(1):79.
  18. Chen YD, Feng J, Fang T, Yang M, Qiu XG, Jiang T. Effect of intensity-modulated radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy on clinical outcomes in patients with glioblastoma multiforme. *Chin Med J (Engl).* 2013;126(12):2320–2324.
  19. Buglione M, Pedretti S, Poliani PL, et al. Pattern of relapse of glioblastoma multiforme treated with radical radio-chemotherapy: Could a margin reduction be proposed?. *J Neurooncol.* 2016;128(2):303–312.
  20. McDonald M.W., Shu H.K., Curran W.J., Jr., Crocker I.R. Pattern of failure after limited margin radiation therapy and temozolomide for glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79:130–136.
  21. Thibouw D, Truc G, Bertaut A, Chevalier C, Aubignac L, Mirjolet C. Clinical and dosimetric study of radiotherapy for glioblastoma: three-dimensional conformal radiotherapy versus intensity-modulated radiotherapy. *J Neurooncol.* 2018;137(2):429–438.
  22. Sheu T, Briere TM, Olanrewaju AM, McAleer MF. Intensity Modulated Radiation Therapy Versus Volumetric Arc Radiation Therapy in the Treatment of Glioblastoma-Does Clinical Benefit Follow Dosimetric Advantage? *Adv Radiat Oncol.* 2018 Sep 28;4(1):50-56.
  23. Hochberg FH, Pruitt A. Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology.* 1980;30(9):907–911.

24. Wallner KE, Galicich JH, Krol G, Arbit E, Malkin MG. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;16(6):1405–1409.
25. Niyazi M, Brada M, Chalmers AJ, et al. ESTRO-ACROP guideline “target delineation of glioblastomas”. *Radiother Oncol.* 2016;118(1):35–42.
26. Narayana A, Yamada J, Berry S, et al. Intensity-modulated radiotherapy in high-grade gliomas: Clinical and dosimetric results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:892–897.
27. Lorentini S, Amelio D, Giri MG, et al. IMRT or 3D-CRT in glioblastoma? A dosimetric criterion for patient selection. *Technol Cancer Res Treat.* 2013;12(5):411–420. doi:10.7785/tcrt.2012.500341
28. Tanabe S, Takahashi H, Saito H, Ohta A, Nakano T, Sasamoto R, Shioi M, Utsunomiya S, Abe E, Kaidu M, Aoyama H. Selection criteria for 3D conformal radiotherapy versus volumetric-modulated arc therapy in high-grade glioma based on normal tissue complication probability of brain. *J Radiat Res.* 2019 Mar 1;60(2):249-256.
29. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, Eisbruch A, Jackson A, Marks LB, Ten Haken RK, Yorke ED. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S3-9.

# THREE-DIMENSIONAL CONFORMAL RADIOTHERAPY (3D-CRT) AND VOLUMETRIC MODULATED ARC THERAPY (VMAT- RA) COMPARISON IN POSTOPERATIVE TREATMENT OF GLIOBLASTOMA

## Abstract

*Aim.* To compare dosimetric parameters between three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) and volumetric modulated arc therapy (VMAT-RA) in postoperative treatment of glioblastoma. *Methods.* Retrospective study that included patients with GBM diagnosis, treated in Center of radiotherapy Banja Luka from September 2014 to January 2017. Each patient underwent a computed tomography (CT) simulation and co-registration with postoperative magnetic resonance imaging (MRI). Delineation of target volumes (PTV) and organs at risk (OAR) was performed according to co-registered MRI and ESTRO-ACROP recommendations. Treatment was conducted in 3D-CRT technique concurrent with temozolomid. Retrospectively a VMAT-RA plan was prepared for each patient with optimization parameters which met the OAR dose limit constraints. Additional optimizations were not provided since patients were not to be treated with VMAT technique. Control group was the one with the 3DCRT plan parameters while VMAT-RA plan parameters group was experimental. Subscribed dose was TD 54 - 60 Gy. For both radiation techniques dosimetric parameters were compared in dose/volume histograms (DVH). Shapiro-Wilk test showed asymmetric distribution, and statistical significance was determined with Wilcoxon signed rank test. All p values less than 0.05 were considered statistically significant. Results. Dose coverage of 98%, 95%, 50% and 2% PTV volume for 3D-CRT was  $95.36 \pm 1.08$ ,  $96.88 \pm 0.88$ ,  $100.74 \pm 1.08$  and  $104.76 \pm 1.34$ , and for RA  $96.53 \pm 0.86$ ,  $97.63 \pm 0.65$ ,  $100.05 \pm 0.15$  and  $102.47 \pm 0.55$ , respectively, statistical significance  $p=0.007$ ,  $0.022$ , n.s and  $0.005$ . Homogeneity index (HI) for 3D-CRT was  $0.09 \pm 0.02$ , and for RA  $0.06 \pm 0.01$ ,  $p=0.005$ . Conformity index (CI) for 3D-CRT was  $0.98 \pm 0.01$ , and for RA  $0.98 \pm 0.02$ ,  $p=n.s$ . Dose to brainstem, ipsilateral and contralateral optic nerve and chiasm was somewhat higher for RA, but without statistical significance. Brain volume V50 was significantly lower for RA. *Conclusion.* Compared to 3D-CRT, VMAT-RA technique without additional optimization results in better PTV dose coverage and better dose homogeneity inside the PTV, but with no statistical significance in dose to OAR.

**Key Words:** Glioblastoma, VMAT, RapidArc, 3DCRT