

# DIPLOMAMUNKA

## **Különböző technikákkal készült sugárterápiás tervek dozimetriai elemzése és másodlagos ellenőrzése parciális emlőbesugárzás esetében**

Stelczer Gábor

Témavezető: Dr. Pesznyák Csilla

Egyetemi adjunktus

BME Nukleáris Technikai Intézet

Nukleáris Technika Tanszék

BME

2012



M Ű E G Y E T E M 1 7 8 2

# IDE JÖN A TÉMA KIÍRÁS

## Önállósági nyilatkozat

Alulírott, Stelczer Gábor a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem hallgatója kijelentem, hogy ez a diplomamunka önálló munkám eredményeként saját szellemi termékem. A szakirodalomból megismert és átvett részeket a forrás megadásával megjelöltem.

.....

Stelczer Gábor

# Tartalomjegyzék

1.	A sugárterápia rövid áttekintése .....	- 1 -
1.1.	A teleterápia és fejlődésének szakaszai .....	- 1 -
1.2.	Az intenzitás modulált sugárterápia .....	- 2 -
1.3.	APERT (Akcelerált Parciális Emlő Radioterápia) .....	- 3 -
1.4.	Betegspecifikus minőségbiztosítás – PTW Diamond® .....	- 4 -
2.	Célkitűzések .....	- 5 -
3.	Módszerek .....	- 6 -
3.1.	Tervezés .....	- 6 -
3.2.	Tervek dozimetriai elemzése .....	- 17 -
3.3.	PTW Diamond® .....	- 24 -
4.	Eredmények és megbeszélés .....	- 28 -
4.1.	Dozimetriai paraméterek .....	- 28 -
4.2.	Dozimetriai indexek .....	- 35 -
4.3.	A Diamond alkalmazása .....	- 42 -
5.	Összefoglalás .....	- 46 -
6.	Köszönetnyilvánítás .....	- 48 -
7.	Rövidítések jegyzéke .....	- 49 -
8.	Irodalomjegyzék .....	- 51 -

# 1. A sugárterápia rövid áttekintése

A daganatos megbetegedés a világon, így hazánkban is az egyik leggyakoribb népességet érintő betegség, gyógyítása egy sokat kutatott és gyorsan fejlődő tudományág. Jelenleg három kezelési módszer létezik a gyakorlatban: a daganat sebészeti eltávolítása, kemoterápiás kezelés és a sugárterápia. A sebészeti úton történő eltávolítás egy invazív műtéti beavatkozás, mely mindig magában rejti a műtétekkel járó kockázatokat, ráadásul a daganat sokszor nem, vagy csak nehezen távolítható el. A kemoterápiás kezelések célja ugyan a daganat roncsolása, ezt azonban mérgezőanyag beadásával érik el, ami amennyire lehetséges kötődik a rosszindulatú sejtekhez, azonban jelentősen terheli a teljes szervezetet. A sugárterápia hatásmechanizmusának elve: ionizáló sugárzást bocsátunk a tumoros sejtekre, hogy kifejthessék szövetkárosító hatásukat. A fentiekben felsorolt három kezelési mód nem egymást kizáró beavatkozások, sőt a valóságban általában valamilyen kombinációjuk valósul meg.

A sugárterápia két fő csoportra tagolódik: brachyterápia és teleterápia. Brachyterápia során kisméretű, zárt tokozásban lévő sugárforrást juttatnak a céltérfogatba vagy annak közvetlen közelébe, és így lokális roncsoló hatást érnek el. A belső sugárkezelés során általában a teljes dózist egy frakcióban adják le, a beavatkozás azonban invazív, hiszen a sugárforrást valahogy a céltérfogatba kell juttatni. Teleterápia során külső sugárforrásból származó ionizáló sugárzást használunk a kóros sejtek elpusztítására.

## 1.1. A teleterápia és fejlődésének szakaszai

A teleterápia egyik jelentős előnye, hogy non-invazív beavatkozás, ez azonban magában hordoz egy alapvető problémát is: ahhoz hogy a sugárzás elérje a daganatot, keresztül kell haladnia az ép szöveteken is. A sugárterápia fejlődésének az volt, és ma is az az egyik fő motivációja, hogy minél nagyobb dózist tudjunk közölni a daganattal, miközben a normál szövet és védendő szervek dózisa a lehető legkisebb maradjon.

A sugárterápia kezdete nem sokkal a röntgen sugárzás 1895-ös felfedezése utánra tehető. Az első 50 év során a fejlődés kis léptékű volt, mely leginkább az akkori technikai korlátoknak tudható be. Ebben a kezdeti szakaszban a besugárzásokat röntgen csövekkel, van de Graaff generátorokkal és betatronokkal végezték. Az 1950-es évek elején H. E. Johns által kifejlesztett kobalt ágyú jelentős lökést adott a külső besugárzások térnyerésének. Ezekben az

eszközökben egy  $\text{Co}^{60}$  forrás található, és a nyalábot kollimátorok segítségével lehet szabályozni. Ez már nagyobb  $\gamma$  energiát jelentett, így a mélyebben fekvő területek ellátása is lehetővé vált. A kobalt ágyúk hosszú ideig a sugárterápiás kezelések gerincét jelentették [1]. Még ma is sok működik belőlük a világban, így hazánkban is.

A manapság is használt lineáris gyorsítók jelentették a következő lépést a sugárterápia fejlődésében. A gépek ma már az 5. generációnál tartanak, és annyi előnyös tulajdonságuk van, hogy mára szinte egyeduralkodók a teleterápiában. Egyik előnyük a sugárzás variabilitása. Egy modern lineáris gyorsító esetén rendelkezésre áll általában 2 foton energia, és körülbelül 5 elektron energia. A vezérlésük egyszerűen, számítógépen keresztül történik, és szinte bármilyen típusú sugárérzékeny daganat kezelésére alkalmasak.

A fentiekén kívül természetesen egyéb irányzatai is voltak a teleterápiának (gamma kés, CyberKnife), illetve jelenleg is folyamatban van más módszerek kutatása, bevezetése (proton terápia, nehézion terápia), azonban a diplomamunkához ezek a technikák nem kapcsolódnak.

## **1.2. Az intenzitás modulált sugárterápia**

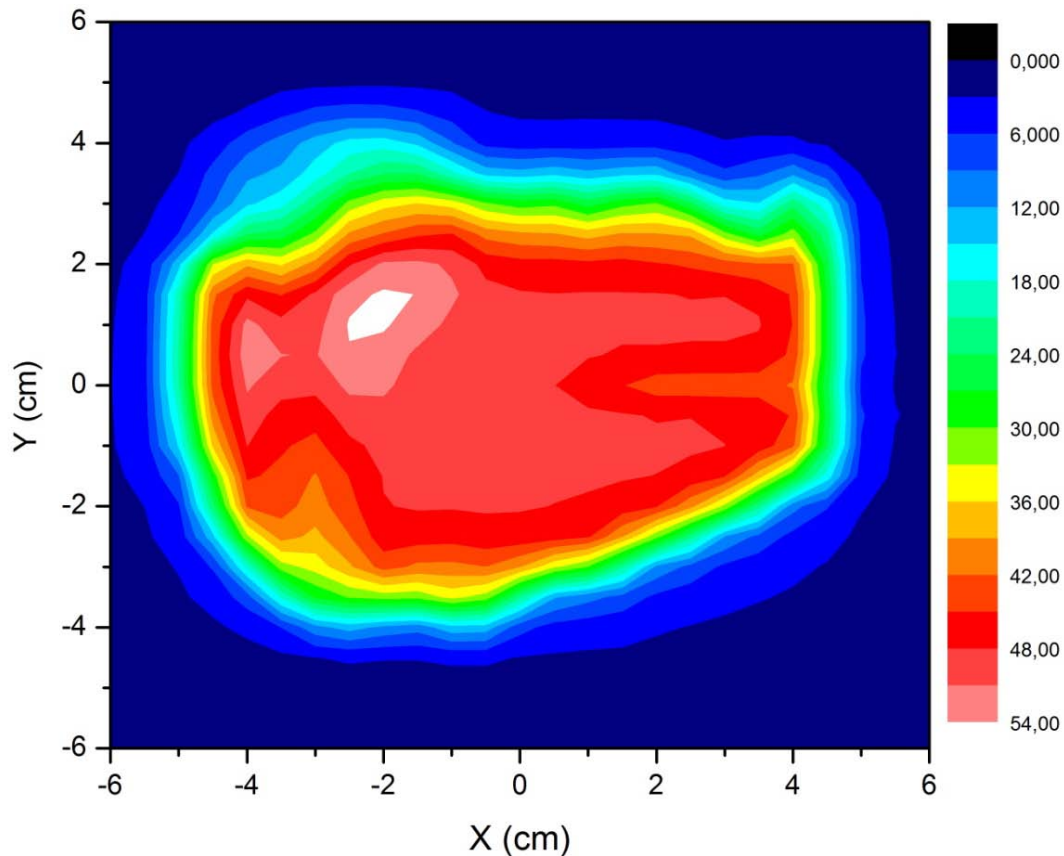
Az intenzitás modulált sugárterápia (IMRT) az 1990-es évek közepétől kezdett teret nyerni, holott a matematikai háttér a 80-as években rendelkezésre állt. A klinikumban való alkalmazás elhúzódsának oka, hogy az IMRT kezelések tervezése inverz tervezési módszerrel történik, ami nagy számítási kapacitást igényel. Léteznek előretervezett (forward planning) IMRT-k is [2], azonban mára a számítástechnika jelentős fejlődésével világszerte az inverz tervezésű IMRT terjedt el.

A módszer lényege, hogy megadjuk, a kívánt dóziseloszlást, majd a számítógép célfüggvény minimalizálással meghatározza, hogy ehhez milyen nyalábokból mekkora dózist kell leadni. A feltételeinket a dózis-térfogat hisztogram (DVH) segítségével adhatjuk meg.

Az intenzitás moduláció azt jelenti, hogy az egy forgóállvány (gantry) állásból leadott foton fluxus inhomogén (1. ábra), nem úgy mint a korábbi technikáknál. Ennek létrehozására több technika is létezik. Először olyan Wood-fémből öntött blokkokat helyeztek a sugárnyaláb útjába, melybe bele volt marva a kívánt eloszlás. Ahol nagyobb fluxust kívántak elérni elvékonyították az anyagot és fordítva. Ez a módszer időigényes volt, hiszen ki kellett önteni a sok blokkot, valamint a blokkok cserélgetése a kezelési időt is meghosszabbította. Az

egyres nyalábok intenzitás eloszlását MLC-k segítségével is létrehozhatjuk, mint a mi esetünkben is.

Magyarországon az IMRT kezelési mód először az Országos Onkológiai Intézetben került bevezetésre, ahol a diplomamunkámat készítettem.



1. ábra: IMRT mező dózis eloszlása az izocenter síkjában. A színskálán látható értékek cGy-ben értendők

### 1.3. APERT (Akcelerált Parciális Emlő Radioterápia)

A módszer a nemzetközi irodalomban Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI) néven található. A frakcionálás eltér a hagyományostól, amely frakciónkénti 2 Gy, naponta 1 frakció, összesen 50 Gy. APERT esetén 4,1 Gy-t kap a beteg 9 frakcióban, tehát összesen 36,9 Gy-t. Ráadásul az első nap kivételével napi két frakció van, egy reggel és egy este. A kezelések tehát mindig hétfőn kezdődnek és pénteken végződnek. A kezelés ilyen mértékű felgyorsítása jelentős mértékben javítja a tumorkontrollt, azonban a normálszövetek védelme érdekében a kezelések konformalitását növelni kell, hiszen a frakciók között rendelkezésre álló regenerálódási idő csökken.

Diplomamunkám egy az Országos Onkológiai Intézetben folyó klinikai vizsgálatához kapcsolódik. APERT kezeléseket korai stádiumú, alacsony rizikójú invazív emlődaganatok esetén alkalmazhatunk. A tanulmányba bekerülő betegeknek szigorú követelményeknek kell megfelelniük a kockázatok minimalizálásának érdekében. A részleges besugárzás csökkenti a korai és a kései mellékhatások valószínűségét és azok súlyosságát, túl kis térfogat besugárzása esetén azonban megnőhet a lokális kiújulás esélye [ 3 ]. A vizsgálatban a részleges besugárzásokat 2011 őszéig 3D konformális sugárterápiával végezték, azóta IMRT technikával. 2012 májusáig nyolc beteg kezelése történt IMRT technikával, a diplomamunka ezen 8 eset feldolgozásán alapul.

#### **1.4. Betegspecifikus minőségbiztosítás – PTW Diamond<sup>®</sup>**

A Nemzetközi Atomenergia Ügynökség ajánlásának megfelelően minden onkológiai intézetben szükség van betegspecifikus minőségbiztosítási rendszer létesítésére. Ennek több összetevője van. Lineáris gyorsítók esetén minden besugárzási terv esetén ellenőrizni kell a tervezett monitor egységeket (MU), illetve kobalt ágyúk esetén a besugárzási időt. Az ellenőrzésnek egy egyszerűsített számolásból kell állnia, figyelmen kívül hagyhat másodrendű effektusokat. Célja, hogy ne véthessünk komoly kockázattal bíró hibát. A nemzetközi ajánlások a terv és az ellenőrző számolások között 5%-os eltérést engednek meg. A számolások végezhetőek manuálisan vagy számítógépes szoftverrel [4]. Mivel IMRT esetében sok és bonyolult mezőt használunk – általában 50 szegmensből áll egy IMRT terv –, ezek ellenőrzése kézzel nehéz, nagyon időigényes és legfőképpen magában rejti a hiba lehetőségét.

A PTW Freiburg által forgalmazott Diamond szoftver egy ilyen független MU ellenőrző rendszer. Működésének elve: a tervezőrendszerrel megkapott adatok alapján egy homogén vízkekvivalens anyagot feltételezve kiszámolja a referencia pont dózisékat, majd összehasonlítja azt a tervezőrendszer értékeivel. A Diamond működésének feltétele, hogy a számolásokhoz definiálni kell, milyen gyorsítót/kobalt ágyút használunk a kezeléshez, hiszen a sugárzás fizikai paramétereit használja fel. Diplomamunkám során elvégeztem a program beüzemelését, az Országos Onkológiai Intézet két lineáris gyorsítójának kalibrálását a szoftverben, valamint a tervek független MU ellenőrzését.



## 2. Célkitűzések

A diplomamunkám során az APERT kezelések különböző megvalósításának lehetőségeit vizsgálom. Négy különböző technikával készítek besugárzási tervet. Intenzitás modulált, non-koplanáris konformális és mini-tangenciális módszerrel készítek parciális besugárzás tervet, valamint a hagyományosnak tekinthető 3D konformális tangenciális besugárzási tervet a teljes emlő állományra. Meghatározom a technikák közti jellemző különbségeket, előnyöket és hátrányokat. Feladatom még, egy másodlagos MU ellenőrző szoftver konfigurálása és tesztelése.

Első lépésként elkészítettem a besugárzási terveket a fenti módszerekkel, minden technikánál a lehető legjobb dóziseloszlás elérésére törekedtem. A minél jobb összehasonlíthatóság érdekében a tervezésekhez egységes keretrendszer kialakítása a célom.

Következő lépésként minden tervnek meghatározom a dozimetriai paramétereit és kialakítok egy egységes rendszert, ami alapján az adatok kiolvasása és rendszerezése történik. Meghatározom mely dozimetriai paraméterek hasznosak az összehasonlítások szempontjából, és melyek szükségesek a különböző indexek meghatározásához.

Az első három lépéssel párhuzamosan konfigurálom a PTW Diamond független MU ellenőrző szoftvert, amelyhez a lineáris gyorsítók fizikai paramétereit kell megadni. A besugárzó készülékek konfigurálása után tesztelem a Diamond klinikai alkalmazhatóságának feltételeit.

Végül az elkészült terveket ellenőrzöm az általam beüzemelt Diamond másodlagos MU ellenőrző szoftverrel.

A diplomamunkám céljai közt szerepel a további kutatások számára kijelölni az irányvonalakat, milyen paramétereket érdemes figyelni, milyen indexek jellemzik jól a tervek minőségét és használhatók hatékonyan a klinikumban.

### **3. Módszerek**

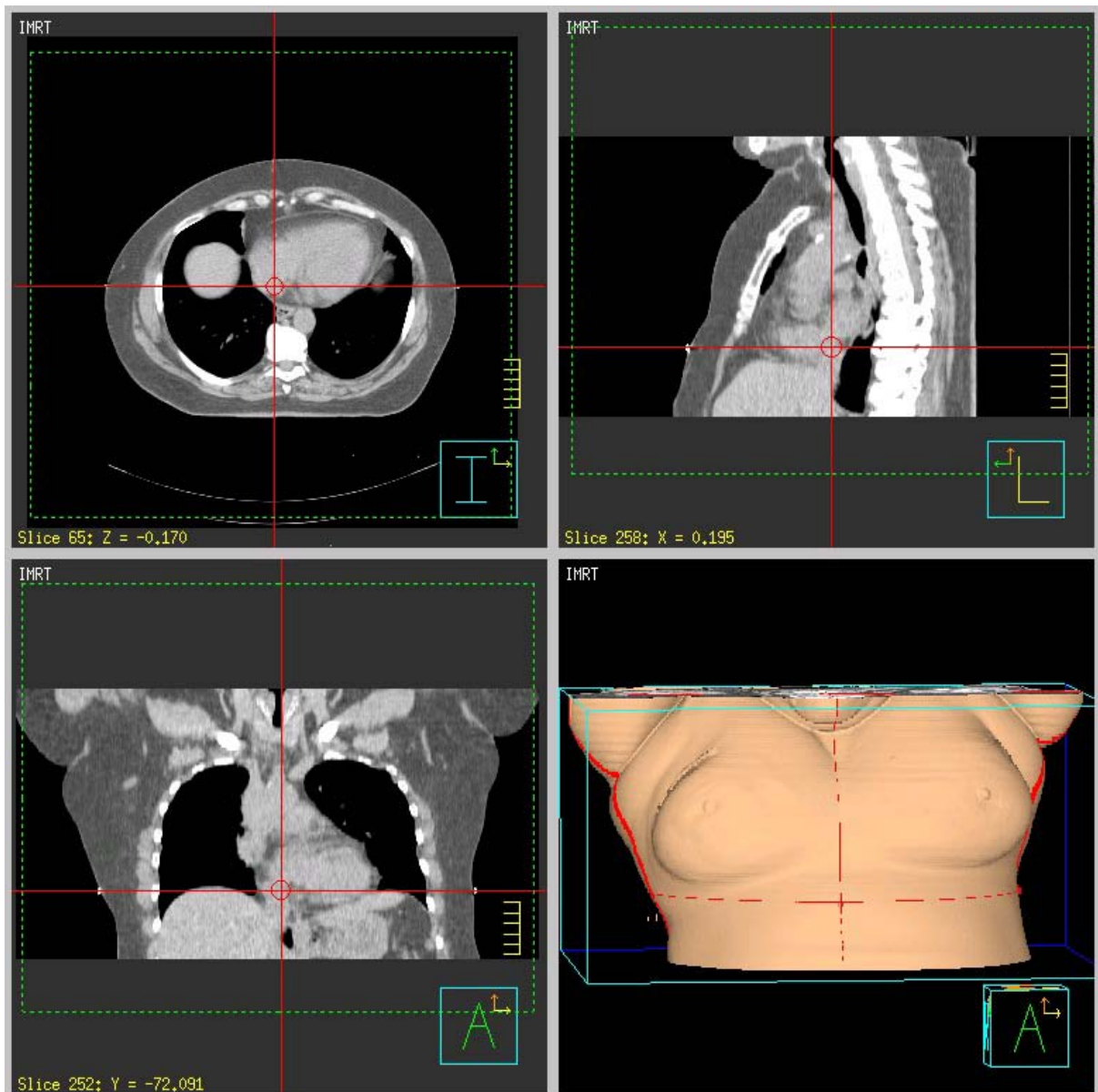
A diplomamunkám három fő egységre tagolódik. Elsőként elkészítettem minden beteg esetén a besugárzási terveket 4 különböző technikával. Minden egyes tervet úgy készítettem, ahogy az a mindennapi klinikai rutinban is történik, bármelyik kezelés típus alkalmazható lett volna konkrét kezelésként is. A munka második része a tervek összehasonlító elemzése. Ez egyrészt a céltérfogat és a védendő szervek dozimetriai elemzésével történt, másrészt különböző homogenitási és konformitási indexek kiszámításával. A diploma harmadik egységeként egy független MU számító szoftvert kellett konfigurálnom, majd az elkészített terveket ezzel ellenőrizni.

#### **3.1. Tervezés**

Mivel a valóságban nincs két egyforma beteg, ezért a tervek összehasonlítása nem egyszerű kérdés. Ahhoz, hogy ezt megtehesük törekedni kellett minél több paraméter egységesítésére. Minden esetben tartottuk magunkat a besugárzás tervezési protokollban [3] foglaltakhoz, illetve ahol nem volt megkötés, ott a saját magam által meghatározott egységes feltételeket alkalmaztam. Az alábbiakban bemutatom, milyen paraméterekkel történt a besugárzási tervek elkészítése.

##### **3.1.1. *A tervezéshez használt 3D felvételek***

A besugárzási tervek készítéséhez szükséges egy háromdimenziós komputer tomográfias készülékkel (továbbiakban CT) készült anatómiai felvétel a betegről. Esetünkben a felvételek SIEMENS Somatom Emotion 6 típusú CT-vel készültek. A sugárterápiában mindig sík asztallapot kell használni, hogy a fektetések megismételhetők legyenek. A betegekről hanyatt fekvő pozícióban, fej fölé emelt kézzel H-fogantyús betegrögzítőben készültek a felvételek. A CT képek 3 mm axiális szeletvastagsággal készültek. A CT felvételek a vállak felett kezdődnek és a tüdők alatt végződnek, így a teljes tüdő és emlő állományt magukba foglalják (2. ábra). A felvétel készítése közben a beteg mellkasán elöl és kétoldalt kisméretű fém markereket helyeznek el, melyek a lézeres pozicionálás helyzetét rögzítik. A lézerek virtuális metszéspontja (a 2. ábra piros vonallal mutatja a lézerek helyzetét) egy pontot definiál a betegen belül, melyet a tervezés során viszonyítási pontként veszünk figyelembe.



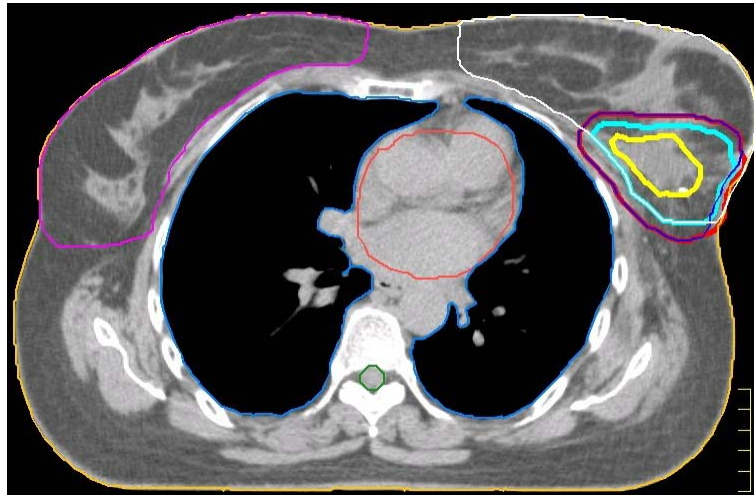
2. ábra: APERT esetén készült CT felvétel különböző irányú metszetei és háromdimenziós megjelenítése

### 3.1.2. Tervezőrendszer

A diplomamunkám során az Országos Onkológiai Intézetben használatban lévő Philips Pinnacle<sup>3</sup> v8.0m tervezőrendszert használtam. A program e verziója már alkalmas inverz tervezésre, így megfelelő volt a tervek elkészítéséhez. A számolásokat 4 mm-es felbontású dózishálcon adaptív konvolúcióval végeztem. A dózisháló mindig magába foglalta a CT képen látható teljes térfogatot. A 2. ábra zöld szaggatott vonallal jelöli a kijelölt dózisháló teljes térfogatát.

### 3.1.3. *Kontúrozás*

A tervezőrendszerben a CT felvételeken az orvosnak be kell jelölnie a céltérfogatókat és a védendő szerveket. Az elkészült kontúrokat egy másik orvos is ellenőrzi a hibák kiküszöbölése érdekében. APERT esetén a kontúrozandó védendő szervek (3. ábra): mindkét oldali teljes emlő (lila és fehér), mindkét oldali tüdő (világoskék), szív (narancssárga) és a teljes testfelszín (okkersárga).

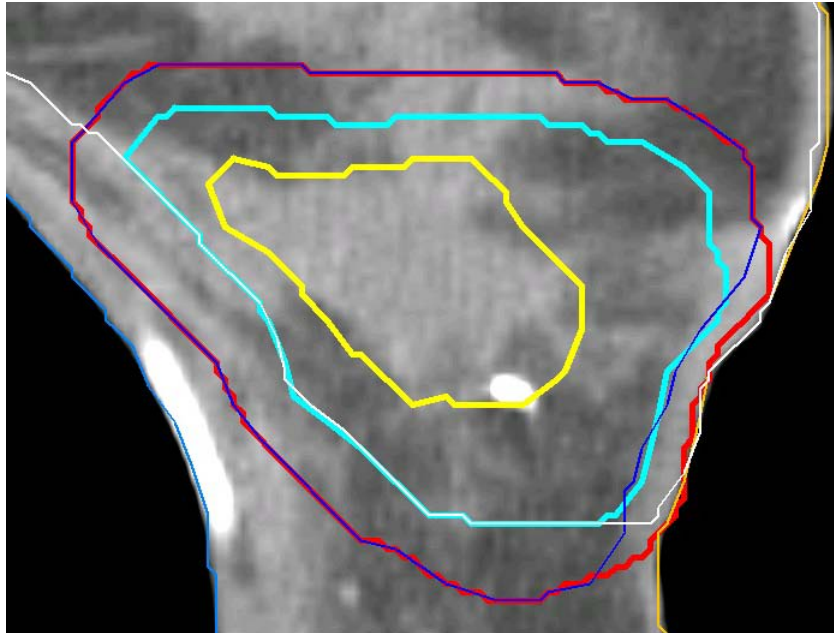


3. ábra: *Kontúrozandó térfogatok*

A céltérfogat meghatározása a következő lépésekben történik (4. ábra):

- Berajzolják a tumorágyat a CT-n látható műtéti üreg alapján, melynek határain sebészi klipek találhatóak. Ez a térfogat a GTV (citromsárga).
- A következő lépés a CTV (türkizkék) megszerkesztése. Ez az a céltérfogat, ahol a GTV térfogatát minden irányba 2 cm-rel meg kell növelni, mert tartalmaznia kell a már szemmel nem látható daganatos szórványos sejteket is. Amennyiben a műtéttel eltávolított tumoron ép sebészi szél volt (hiszen a valóságban nagyobb térfogatot távolítanak el, mint maga a tumor), akkor az ép sebészi szél nagyságát le kell vonni az adott irányba történő kiterjesztésből. A kiterjesztés során el kell hagyni egy 5mm-es zónát a bőr felől, illetve korlátozni kell az emlőállomány és a mellkasfali izomzat határáig.
- A PTV (piros) a tervezési térfogat, amely a légzőmozgás és a beállítási pontatlanságok kiküszöbölésére szükséges. A CTV-t minden irányba 5 mm-rel történő kiterjesztésével kapjuk.

- A tervek kiértékeléséhez szükséges egy  $PTV_{EVAL}$  (sötétkék) térfogat megszerkesztése is. Ehhez a PTV térfogatából ki kell vonni a bőr alatti 5 mm-es zónát, valamint korlátozni kell a mellkasfal és a tüdőszövet határáig.



4. ábra: Céltérfogatok kontúrozása

### 3.1.4. A tervek általános paraméterei

A tervezéshez először be kell állítanunk a dóziszrács nagyságát és helyét. Ez különböző betegeknél különböző lehet, de egységesen a teljes CT térfogatot magukba foglalják. Egy beteg esetén belül alkalmazott különböző technikák esetén a dózisháló megegyezik. Definiálnunk kell a betegen belül az izocenter pozícióját. A besugárzó készülékeken az izocenter az a fix pont, amely a forgóállvány forgástengelyének és a fősugár középtengelyének metszéspontja. Az izocenter és a forrás távolsága lineáris gyorsítókon 100 cm. A beteget úgy kell pozícionálni, hogy a tervben bejelölt izocenter megegyezzen a készülékével. Ehhez a tervezőrendszer kiszámítja az izocenter távolságát a lézerek által definiált középponttól. A beteget a lézermarkerekhez történő pozícionálás után a két pont különbségvektorával kell eltolni. Az izocentert minden betegnél a PTV közepébe helyeztem a tervezőrendszer segítségével. A három tengely mentén a program megkeresi a hat szélsőértéket, ezekben a pontokban a tengelyekre merőleges felületekkel egy téglatestet definiál, majd ennek a térfogatnak a középpontjába teszi az izocentert. A negyedik technika, a teljes emlő besugárzás esetén az izocenter helyének meghatározása máshogy történik, ezt későbbi fejezetben tárgyalom.

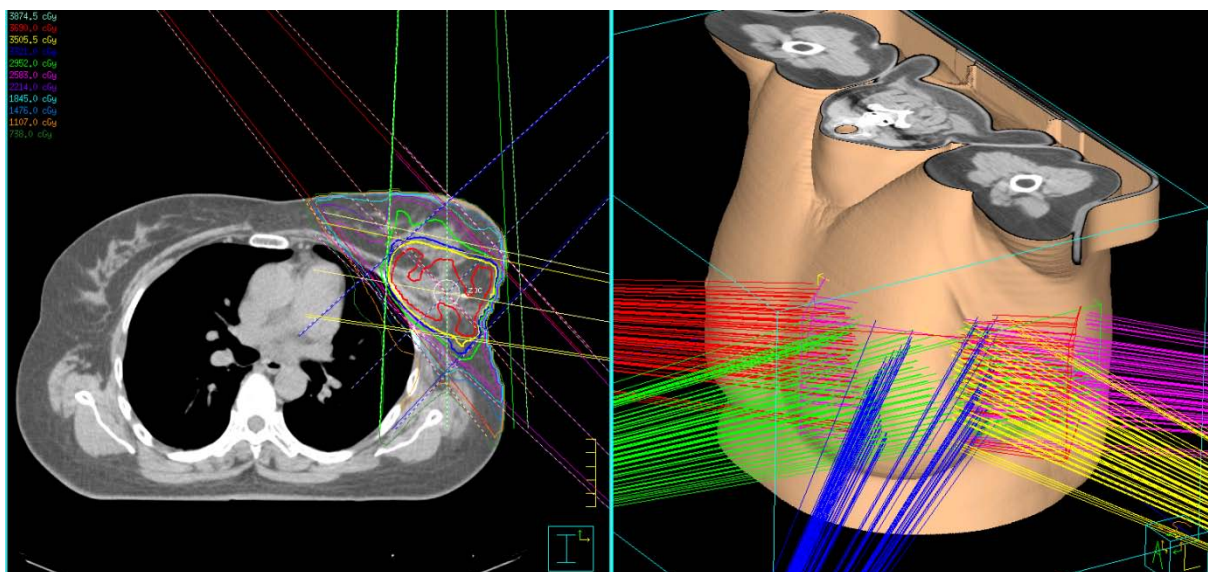
Mindegyik terv esetén a dóziselőírás (prescription) 36,9 Gy volt. Ezt pontdózisra írtam elő, az ICRU referencia pontra, az előbb leírtak szerint definiált izocenterre. A betegeket 9 frakcióval kezeljük 4,1 Gy frakciódózissal. A szakirodalomban még nincs egységes vélemény az APERT kezelések legoptimálisabb frakcionálásáról, ugyanis a BED számításokhoz használt  $\alpha/\beta$  hányados értéke még nem elég jól meghatározott ilyen rövid kezelési idők esetén [5].

A besugárzási terveket az OOI-ben lévő SIEMENS ARTISTE típusú készülékre készítettem. Minden tervet 6 MV foton energiával terveztem. Ezen a gyorsítón SIEMENS 160 típusú MLC található, 160 db 5 mm szélességű lemezzel. Az ékelésekhez a gép virtuális ékeit használtam. A SIEMENS gépek az ékhatást állandó dózisteljesítményen a kollimátor változó sebességű folyamatos kinyitásával érik el. Az ékfaktorok értéke  $15^\circ$  és  $60^\circ$  közt folytonosan változtatható.

A következő fejezetekben a négy különböző besugárzási technika, és azok tervezési módjának részletei következnek. Minden technikának megvannak az általában használt paraméterei, ezek azonban betegről betegre némileg változnak a betegek anatómiájának függvényében. Egy adott beállítással az egyik betegnél kaphatunk egy nagyon jó tervet, úgy, hogy ugyanezen beállítások egy másik betegnél egy nem elfogadható tervet eredményeznek. Fontos tehát, hogy legyenek tervezési protokollok minden technikára, azonban szintén fontos, hogy minden tervre elegendő időt és odafigyelést szánjunk, hogy az adott technikával a lehető legjobb eredményt érjünk el a paraméterek finomhangolásával.

### **3.1.5. Az IMRT tervek készítése**

A következőkben az APERT kezelések során alkalmazott IMRT besugárzási tervek lépéseit foglalom össze röviden. Az előző fejezetben leírt általános paraméterek itt is érvényesek és minden esetben itt is el kell végezni az alapbeállításokat. Ezt követően be kell állítani 5 koplanáris mezőt az 5. ábra szerint. A nyalábok egy félkörív mentén helyezkednek el, nagyjából egyenletesen elosztva. Természetesen jobb és bal oldali tumor esetén nem egyformák a szögek, hanem egymásnak tükörképei. Jobb oldali tumor esetén a gantry szögek rendre:  $40^\circ$ ,  $0^\circ$ ,  $315^\circ$ ,  $255^\circ$ ,  $220^\circ$ . Bal oldali daganat esetén a gantry szögek rendre:  $320^\circ$ ,  $0^\circ$ ,  $45^\circ$ ,  $100^\circ$ ,  $140^\circ$ .



5. ábra: Mezőelrendezés és 2D-s dóziseloszlás IMRT esetén

A következő lépés, az inverz tervezés. Ehhez definiálnunk kell a feltételrendszert. Meg kell adnunk a tervezőrendszernek, milyen dóziseloszlást szeretnénk elérni. Mindig valamilyen bekontúrozott térfogatra tudunk feltételt megadni. Itt is kialakítottam egy feltételrendszert, amit protokollként használtam az összes beteghez. A kiindulási feltételek az egyes térfogatokra a következők voltak:

- **PTV:** a céltérfogat egésze egységesen (uniform) 3690 cGy dózist kapjon. Ez azt jelenti, hogy a cél a térfogat homogén dózissal való lefedése. A feltétel súlya: 70%.
- **PTV<sub>EVAL</sub>:** a térfogat egésze kapjon minimum 3505,5 cGy-t, valamint a térfogatának maximum 5%-a kapjon 3875 cGy és annál nagyobb dózist. A feltételek súlya rendre: 100% és 1%.
- **Azonos oldali emlő – PTV:** ez a térfogat a tumorral egyező oldali emlőállomány, kivéve a céltérfogatba eső részét. Három feltételt definiáltam erre a térfogatra. A ROI maximális dózisa 3690 cGy, maximum 5%-a kaphat legalább 3300 cGy-t és végül maximum 2%-a kaphat minimum 3500 cGy-t. A feltételek súlya sorban 100%, 8%, 8%.
- **Azonos oldali tüdő:** térfogatának maximum 20%-a kaphat 500 cGy-t és maximum 10%-a kaphat 1500 cGy-nél többet. Mindkét feltétel súlya 1%.
- **Szív:** erre a térfogatra feltételt előírni igazán csak bal oldali tumorok esetén van értelme, mivel azonban az egyértelműen teljesülő feltételekkel az optimalizálás nem

foglalkozik, ezért jobb oldali tumorok esetén sem okoz hibát. Jobb oldali daganat esetén olyan kicsi a szív terhelése, hogy nem kell szigorúbb feltételeket előírni. Az általam használt feltételek: a térfogatnak maximum 50%-a kaphat 150 cGy-nél nagyobb dózist, illetve maximum 10%-a kaphat 300 cGy-nél nagyobb dózist. A feltételek súlya egyaránt 2%.

- **Bőr – (PTV+1 cm):** a térfogat megszerkesztésekor a teljes testfelszín térfogatából ki kell vonni a PTV 1 cm-rel kiterjesztett térfogatát. Az előírás: a térfogat maximális dózisa 2000 cGy. Erre a feltételre azért van szükség, hogy a normál szövetben a céltérfogaton kívül ne legyenek nagy dózisosok. Ez akkor fordulhat elő, ha az öt mező közül csak egy vagy kettő kap nagy dózissúlyt az iterációk alatt. Ezt a hibát igyekszik kiküszöbölni ez a feltétel. Az előírás súlya: 30%.

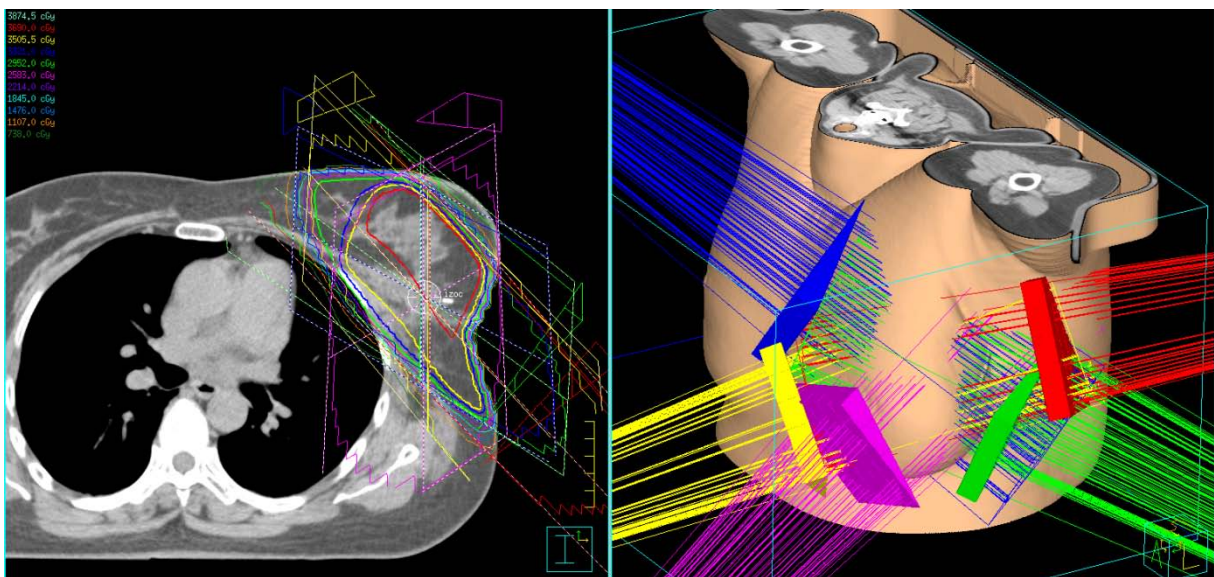
Ezek természetesen mindig csak a kiindulási feltételek, melyeket minden esetben némiképp módosítani, személyre szabni kell. Az egyéenkénti feltétel módosítás egy szubjektív dolog, nem egységesíthető. Egy terv mindig függ attól is, hogy ki tervezte azt. A feltételek finomítását minden esetben úgy végeztem, hogy azt szigorítottam, amely a legkevésbé teljesült (természetesen annak súlyát is figyelembe véve). Ezt úgy tehettem meg, hogy a tervezőrendszer mindegyik feltételhez számol egy úgynevezett célértéket (objective value), amely a célértéktől való eltérést és a feltétel súlyát veszi figyelembe. Az iterációs algoritmus is e célértékek minimalizálását végzi. Az optimalizáló algoritmus a feltételek által kifizített fázistérben a célfüggvény minimumát keresi. Azért, hogy ne csak lokális minimumban álljon meg az iteráció, kétfajta optimalizáló számolás létezik, melyek számát mi állíthatjuk be. Először egyszerűbb dózisszámolást alkalmazva, a fázistérben nagyokat ugorva keres minimumot, majd a legalacsonyabb célfüggvény érték környékén pontosabb számolást alkalmazva megkeresi a lokális minimumot, amely remélhetőleg a globális minimum is. Annak érdekében is többféle feltétellel kell elindítani az optimalizálást, hogy meggyőződhessünk arról, hogy a globális minimumot találtuk meg. A tervezések során az első típusú számításokból mindig 10-et állítottam be, összesen 30 iterációt használva. Természetesen először ezeknek sokféle kombinációját kipróbáltam, ez bizonyult a legtöbbször célravezetőnek, de bizonyos esetekben el lehet térni ettől a beállítástól.

IMRT tervek készítése esetén mindig ellenőrizni kell szeletenként a dóziseloszlást, nem elegendő az, hogy teljesülnek az általunk megadott feltételek.



### 3.1.6. A 3D-CRT tervek készítése

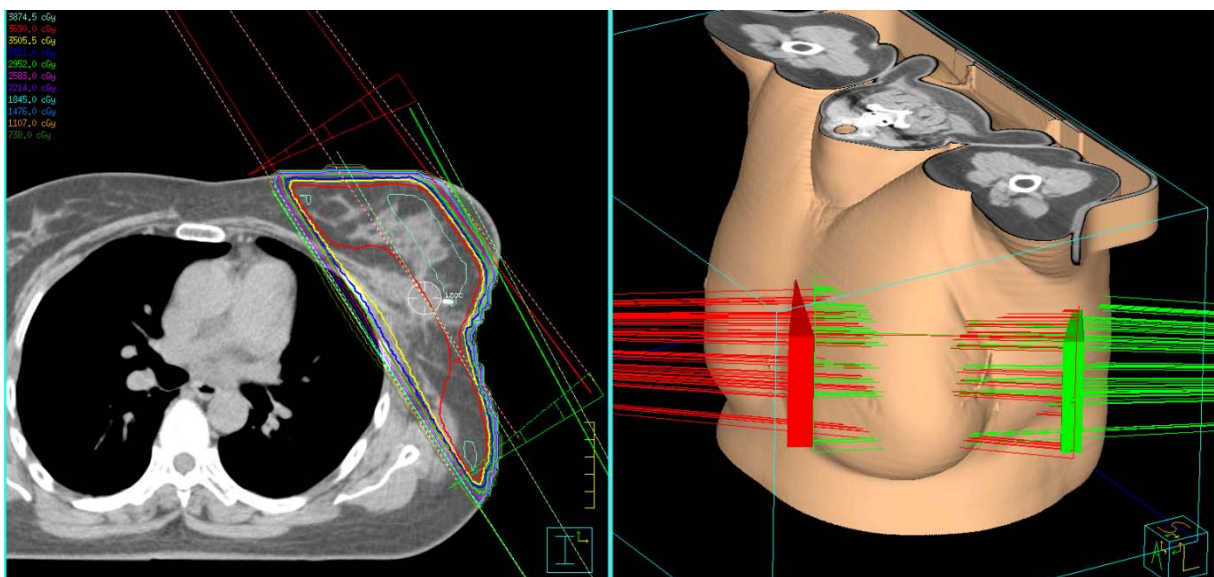
A 3D-CRT tervek lényege, hogy asztalkiforgatással érintő irányú mezőkkel látjuk el a céltérfogatot. Más néven NCCRT, azaz non-koplanáris konformális sugárterápia, azaz a mezők nem egy síkban helyezkednek el (6. ábra). Sok hasonlóságot mutat az IMRT tervekkel, azonban ez teljes egészében manuális tervezés, nem használtam iterációs algoritmust. A forgóállvány szögek és az asztal szögek adják a tervezés szabadságfokait, így nincs protokollban meghatározott általános érvényű értékük. Annyi azonban mindenképp elmondható, hogy szinte mindig van két laterális irányból érkező ékelt mező, van két mediális irányú ékelt mező, és van egy superior vagy inferior irányú szintén ékelt mező. Természetesen mindegyik mezőben MLC-t használunk. Minden terv esetén 7 mm-es plusz határt (margin) tettem a céltérfogat (PTV) köré, amikor elvégeztem az MLC-k automatikus pozícionálását. Az ékelés iránya minden nyaláb esetén olyan, hogy a mellkasfal felőli oldalon legyen vékonyabb az ék. A használt ékfaktorok nagyságában nagy szórás van, ezt jelentősen befolyásolja a beteg anatómiája. Kiindulási alapként a 30°-os ékfaktor ajánlott. Az ágy minél nagyobb mértékű kiforgatása csökkenti az egymás melletti mezők átfedését, növeli azonban a szövetben megtett út hosszát. A gantry szögeket minden nyaláb esetén úgy határoztam meg, hogy a tüdőre érintőleges irányú legyen a sugármenet, azaz minél kisebb legyen a tüdőterhelés. Természetesen bal-oldali tumorok esetén a szívet is hasonlóképp vettem figyelembe.



6. ábra: Mezőelrendezés és 2D-s dóziseloszlás 3D-CRT esetén

### 3.1.7. A mini-tangenciális tervek készítése

A tervezés során két ékelt, konformális, koplanáris mezőt használtam. A céltérfogatot itt is az automatikus MLC állítással vettem körbe 7 mm-es margóval. A két opponáló mező a testhez képest érintőlegesen, tangenciálisan helyezkedik (7. ábra). A mezők irányának meghatározásakor a minél kisebb tüdőterhelés volt a cél. Korlátozó tényező, hogy a mediális mező belépési felülete nem lépheti át ellenoldal felé a szegycsont közepét, valamint a laterális mező sem érkezhethet túlságosan a beteg háta felől. Az ékelés és a mezők dózissúlyának beállításakor két szempontot vettem figyelembe: a céltérfogat ellátottsága legyen minél nagyobb és a dózismaximum legyen minél alacsonyabb.



7. ábra: Mezőelrendezés és 2D-s dóziseloszlás mini-tangenciális esetben

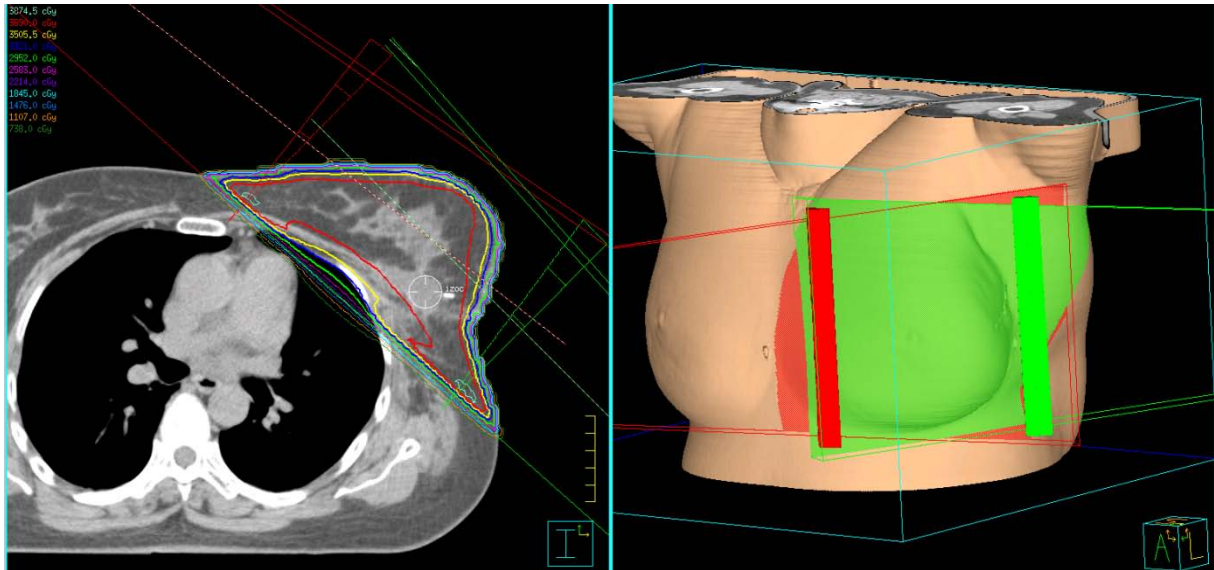
### 3.1.8. A teljes emlő besugárzási tervek készítése

Emlődaganatok esetén a nemzetközi szakirodalomban és az OOI-ben is általánosan alkalmazott kezelési mód a teljes emlő besugárzás. Ezt a technikát értelemszerűen nem használhatjuk parciális emlő besugárzásra. Diplomamunkámban azért kapott helyet, mint negyedik sugárterápiai technika APERT esetén, mert jelenleg ez a valós alternatívája a parciális besugárzásnak. Parciális vagy teljes besugárzás, ezt a döntést kell meghozni a gyakorlatban, melyben az orvos csak tanácsot ad, a betegé a végső döntés. E technika frakcionálása a klinikumban 25 frakcióban 2 Gy, összesen 50 Gy. A diplomamunkámban azonban a parciálissal megegyező frakcionálást használtam ennél a módszernél is a könnyebb dozimetriai összehasonlítás érdekében. A teljes emlő besugárzásoknál a protokoll szerint nyílt, ékelt, tangenciális mezőket kell használni. Az izocenter meghatározása is máshogy

történik, mint az előző három technikánál. Superior – inferior irányban az izocentert a teljes emlőállomány közepére kell helyezni. Axiális metszeten nézve a mellkasfal és a bőr közti távolság bőr felőli harmadoló pontjába kell helyezni, úgy, hogy a két tangenciális nyaláb SSD távolsága körülbelül megegyezzen (8. ábra). A tervezés során először a mediális mezőt vesszük fel. A forgóállvány általában  $50^\circ$  és  $60^\circ$  közötti szöget zár be a függőlegessel az első mező esetén. Az ékelés mindig a mellkasfal irányába mutat és az ékfaktor értéke általában  $15^\circ$  és  $30^\circ$  között alakul, a beteg anatómiájának függvényében. A mezőbeállítása során a következő feltételeket kell figyelembe venni:

- A nyaláb mediális oldala a szegycsont közepe felett lépjen be a betegbe. A szegycsont tumor felőli szélét is el kell látni az előírt dózissal (ez a feltétel anatómiai okok miatt könnyen sérülhet).
- A kollimátor elforgatása (a kollimálás) akkora legyen, hogy a nyaláb széle a bőrön a szegycsont felett párhuzamosan haladjon a páciens hosszanti tengelyével.
- Superior irányban a mező teteje a kulcscsontok szegycsont felőli végződésük alatt legyen.
- Inferior irányban a mező alját az emlőállomány alá kell beállítani, 1 cm-rel meghaladva azt. Ez a beállítás leginkább a BEV nézetten ellenőrizhető.
- A nyaláb posterior széle maximum 3 cm mélységbe hatolhat be a tüdőszövetbe. Ez a távolság a mellkasfal belső szélétől a nyalábra bocsátott merőleges szakasz legnagyobb értékét jelenti. Ezt is a BEV nézetten ellenőrizhetjük.
- Anterior irányban az emlő és a nyaláb széle közt legalább 2 cm-nek kell lennie, hogy a fektetési bizonytalanság és a légző mozgás hatására se kerüljön ki a céltérfogat a mezőből.

A mediális mező beállítását követően hozzáadunk egy opponáló mezőt, ugyanezekkel a feltételekkel. A laterális mezőt gantry szögét annyival megváltoztatjuk, hogy ne a nyalábok középtengelye legyen opponáló, hanem a beteg felőli posterior oldala. Így a szegycsont feletti és a beteg oldalán lévő belépési vonalak fognak egyezni a két mező esetén. Az ékfaktorok és a mezők közti dózissúlyok állítása úgy történt, hogy az emlő állománya minél homogénebben és minél nagyobb százalékban legyen lefedve az előírt dózissal.



8. ábra: Mezőelrendezés és 2D-s dóziseloszlás teljes emlő besugárzás esetén

### 3.1.9. Tervek elfogadhatóságának feltételei

Az általam elkészített tervek teljesítik a protokollban rögzített feltételeket, melyek a következők:

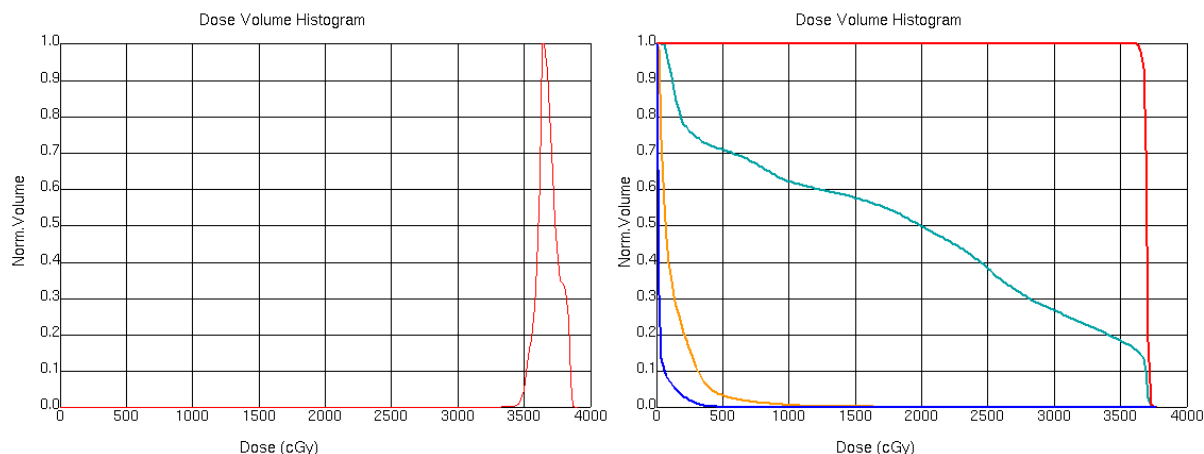
- A  $PTV_{EVAL}$  térfogatra  $V_{95}=100\%$ , azaz a 95%-os izodózis térfogat foglalja magába a teljes ROI térfogatot.
- $D_{max}\leq 110\%$ , azaz a dózismaximum legyen kisebb, mint 4059 cGy.
- Az azonos oldali emlő térfogatának maximum 35%-a kapja meg az előírt dózist ( $V_{100}\leq 35\%$ ) és térfogatának maximum 60%-a kapja meg az előírt dózis felét ( $V_{50}\leq 60\%$ ).
- Az azonos oldali tüdő térfogatának maximum 20%-a kaphatja meg az előírt dózis 30%-át ( $V_{30}\leq 20\%$ ).
- Jobb oldali tumorok esetén a szív térfogatának maximum 10%-a kaphatja meg az előírt dózis 15%-át ( $V_{15}\leq 10\%$ ).
- Bal oldali tumorok esetén az előírt dózis 5%-át legalább megkapó szív térfogatának kisebbnek kell lennie, mint teljes emlő besugárzás esetén.

## 3.2. Tervek dozimetriai elemzése

Mint a korábbiakban láthattuk egy beteg sugárterápiás kezelésére többféle technika is rendelkezésre áll. Azt nem tudhatjuk előre, hogy melyik módszer adja a legjobb dóziseloszlást. A protokoll szerint is minden beteg esetén el kell készíteni mindegyik tervet, hogy összehasonlításuk lehetséges legyen. Az eddigiek során, amennyiben történtek dozimetriai összehasonlítások a kezelés kiválasztása érdekében, akkor azok csak kvalitatív módon, a szeletenkénti dóziseloszlás vizuális összehasonlításával történtek. Magyarországon az egészségügyhöz hasonlóan a sugárterápia is jelentősen túl van terhelve. Ennek következményeképp az idő az egyik legfontosabb tényező. Olyan módszer, amely ugyan javítana a sugárterápia minőségén, de túl sok időt vesz igénybe, nem tud megvalósulni. Így diplomamunkám egyik célja, hogy olyan módszert dolgozzak ki, amely képes a tervek kvantitatív dozimetriai értékelésére és nem igényel túl sok időt.

### 3.2.1. *Dozimetriai paraméterek gyűjtése*

Kvantitatív elemzésre ad lehetőséget a különböző ROI-k dozimetriai paramétereinek elemzése, összehasonlítása. Ezek alapján már megállapíthatjuk, melyik esetben nagyobb a céltérfogat ellátottsága, melyik esetben kisebb a szív terhelése, stb. A dozimetriai paramétereket a DVH segítségével gyűjtöttem ki manuálisan, ugyanis a tervezőrendszer nem támogat semmilyen exportálási lehetőséget. A DVH-nak két típusa van, integrális és differenciális (9. ábra). Mindkettőn a dózis függvényében van ábrázolva az egyes ROI-k térfogata. Az integrális DVH x-tengelyén lévő adott dózishoz tartozó térfogat érték azt a térfogatot jelenti, amely legalább az adott dózist megkapta. A differenciális DVH minden dózis értékhez azt a térfogatértéket rendeli, amely pontosan az adott dózist kapta. A tervezőrendszerben van egy opció, amellyel lekérhetjük, hogy mutassa egy konkrét dózisértékhez tartozó integrális DVH értéket. Ennek segítségével ki tudtam olvasni minden térfogatra  $V_{xx}$  értékeket, azaz azt a térfogat értéket, amely legalább xx dózist kap. A pontos kiolvasás érdekében a DVH felbontását 1cGy-re állítottam, azaz a függvény értékét ekkora lépésközzel számította ki. Ez a tervezőrendszer alapbeállításánál körülbelül hússzor jobb felbontást jelent.



9. ábra: Differenciális DVH (balra) és integrális DVH (jobbra). Az ábrázolt térfogatok: PTV – piros; azonos oldali emlő – világoskék; szív – sárga; ellenoldali tüdő - kék

Néhány térfogatnál  $D_{xx}$  paraméterekre is szükség volt. Ez azt a dózist jelenti, amit egy adott térfogat xx százaléka kap. Mivel a DVH grafikus felülete nem változtatható tetszőlegesen, ezen értékek grafikonról történő leolvasása pontatlan lett volna. Ezért ezekben az esetekben a DVH táblázatos alakját használtam. Ezt sem lehetett exportálni, így itt is egyesével kellett kikeresni az értékeket. A táblázatban megjelenítettem 1 cGy-enként az adott dózishoz tartozó térfogatot, kiszámoltam az xx%-nak megfelelő térfogat értéket, majd kikerestem az ehhez tartozó dózisértéket. A tervezőrendszer kiszámolja az egyes térfogatokhoz tartozó maximális, minimális és átlagos dózist, így ezeket csak ki kellett olvasnom.

Az adatgyűjtés során azt a protokollt vettem alapul, melyben meg van határozva, milyen dozimetriai paramétereket kell kigyűjteni. Ez azonban inkább csak az orvosok számára fontos adatokat tartalmazza, ezért a listát kibővítettem egyéb, a szakirodalomban is gyakran előforduló paraméterekkel. Mivel az adatok feldolgozása előtt még nem lehetett tudni pontosan mely paraméterekre lesz szükség, ezért minden térfogatról többféle paramétert jegyeztem le. Mind a négy kezelési technika esetén kigyűjtettem a következő adatokat:

- **Térfogatok:** GTV, CTV, PTV,  $PTV_{EVAL}$ , azonos oldali emlő, ellenoldali emlő, azonos oldali tüdő, ellenoldali tüdő, szív, testkontúr valamint a négyféle terv 95%-os izodózis görbéjének térfogata.
- **$PTV_{EVAL}$ :**  $V_{107}$ ,  $V_{100}$ ,  $V_{95}$ ,  $V_{90}$ ,  $D_2$ ,  $D_{50}$ ,  $D_{90}$ ,  $D_{98}$ , maximális és minimális dózis.
- **CTV:**  $V_{100}$ ,  $V_{95}$ ,  $V_{90}$ , maximális és minimális dózis.

- **Azonos oldali emlő:**  $V_{100}, V_{95}, V_{90}, V_{75}, V_{50}$ , maximális dózis.
- **Azonos oldali emlő – PTV:**  $V_{100}, V_{95}, V_{90}, V_{75}, V_{50}, D_{50}$ , maximális és minimális dózis.
- **Szív:**  $V_{95}, V_{15}, V_5, D_{10}, D_5$ , átlagos és maximális dózis.
- **Azonos oldali tüdő:**  $V_{95}, V_{40}, V_{30}, V_{10}, D_{1/3}, D_{20}, D_{10}$ , átlagos és maximális dózis.
- **Ellenoldali tüdő:**  $V_5, V_{10}, D_5, D_{10}$ , átlagos és maximális dózis.
- **Ellenoldali emlő:**  $V_5, V_{10}, D_5$ , maximális dózis.
- **Testkontúr:**  $V_{107}$  és  $V_{110}$ .

Ezen paramétereken felül még homogenitás számolás érdekében kigyűjtöttem a  $PTV_{EVAL}$ -ra vonatkozóan a  $V_{90}, V_{91}, V_{92}, \dots, V_{119}, V_{120}$  értékeket.

### 3.2.2. Homogenitás indexek

A besugárzások tervezése során fontos szempont a célterület homogén dózissal való ellátása. Így a különböző technikák esetén összehasonlításra ad lehetőséget a homogenitásuk kiszámítása. Sokféle definíciót és képletet használtak és használnak ma is a homogenitás meghatározására. Korábban az egyik legelterjedtebb és legelfogadottabb H-index a maximális és az előírt dózis hányadosa volt:

$$H - index = \frac{D_{max}}{D_{előírt}} \quad (1)$$

A formulával két probléma van. Egyrészt maximális dózist használ, ami lehet akár nagyon kis térfogat dózisa is, amely a valóságban nem releváns. A másik gond, hogy csak a túldozírozással foglalkozik, az aluldozírozással nem. Éppen ezen problémák miatt az ICRU ajánlása alapján [6] az IMRT és NCCRT tervek esetében érdemesebb HI-t használni:

$$HI = \frac{D_{2\%} - D_{98\%}}{D_{50\%}} \quad (2)$$

Ebben az esetben a  $D_2$  és a  $D_{98}$  már olyan dózis értékek, amik egy tényleges kiterjedéssel bíró térfogathoz köthetők. A  $D_{98}$  használatával ráadásul már az aluldozírozást is figyelembe

vesszük. Ez az index azonban a homogenitást még mindig csak a görbe 3 pontja alapján határozza meg. A három pontban megegyező DVH görbék azonban jelenthetnek még különböző homogenitású eloszlásokat. Olyan indexet keresünk tehát, amely a görbe alakját veszi figyelembe. Ehhez a szakirodalomban talált ún. S-indexet használtam [ 7 ]. A számításához a differenciális DVH-ra van szükség. Ki kell számolni a görbe várható értékét és annak szórását:

$$D_{\text{átlag}} = \sum_i D_i \times \frac{v_i}{V}, \quad (3)$$

$$S - index = D_{SD} = \sqrt{\sum_i \left[ (D_i - D_{\text{átlag}})^2 \times \frac{v_i}{V} \right]}, \quad (4)$$

ahol  $v_i$  az  $i$ -edik térfogatelem, amely  $D_i$  dózist kap,  $V$  a teljes térfogat,  $D_{SD}$  a várható érték szórása. A szakirodalom ajánlása alapján ezt úgy valósítottam meg, hogy a differenciális DVH-n 1%-onkénti felbontást állítottam be. Ezt követően a táblázatos DVH-ból már ki lehetett olvasni az adott dózis értékekhez ( $D_i$ ) tartozó térfogat értékeket ( $v_i$ ). Az S-index számításához a differenciális DVH előírt dózis 90%-tól 120%-ig terjedő szakaszát használtam fel. 120%-ot egyik tervben sem ért el a dózis, valamint a 90% alá eső térfogat mindig kisebb volt, mint a céltérfogat 0,1%-a. A diplomamunkámban mindhárom indexet kiszámítottam, hogy megvizsgálhassam korrelálnak-e egymással. Ugyanis ha nincs nagy különbség köztük, akkor a homogenitás vizsgálatára elegendő az egyszerűbb index használata is. A H-index annál jobb minél közelebb van 1-hez, míg a másik két index ideális (és természetesen csak elméletben létező) esetben 0-t ad eredményül.

### 3.2.3. *Konformitási indexek*

A konformitást két irányból közelíthetjük, melynek háttérében a „minél nagyobb dózist a tumorra, minél kisebbet az egészséges szövetre” alapelv áll. A konformitást tehát egyrészt jellemzi, hogy a céltérfogatunk hányad részét tudjuk ellátni a referencia dózissal. A referencia dózis alatt általában az előírt dózis 95%-át értjük. A konformitás másik összetevője, hogy a normál szövetek mekkora dózist kapnak. Az irodalomban nagyon sokféle konformitási index található [8]. Ezek közül hármát választottam, melyek részben egymásra épülnek, és egyre komplexebbek. Az általam számolt első konformitási index, a van't Riet és munkatársai által bevezetett konformitási szám (CN):



$$CN = \frac{TV_{RI}}{TV} \times \frac{TV_{RI}}{V_{RI}}, \quad (5)$$

ahol  $TV_{RI}$  a referencia izodózis görbe által lefedett céltérfogat,  $TV$  a céltérfogat és  $V_{RI}$  a referencia izodózis görbe térfogata [9]. Ez az egyenlet lényegében a korábban bevezetett konformitási index (első hányados) és ép szövet konformitási index (második hányados) szorzataként áll elő [10]. A  $CN$  azt vizsgálja, hogy a céltérfogat hányad részét láttuk el referencia dózissal, és a referencia dózisunk hányad része esik a céltérfogaton belülré. Értéke 0-tól 1-ig változik, ideális esetben 1-et vesz fel. A hiányossága ennek a mutatónak, hogy nem veszi figyelembe a kritikus szerveket (CO). Ennek pótlására először a brachyterápiában Baltas és munkatársai bevezették a konformitási indexet (COIN), amely később a teleterápiában is elterjedt, és a következőképpen definiáljuk [11]:

$$COIN = \left[ CN \times \prod_{i=1}^{N_{CO}} \left( 1 - \frac{V_{COref,i}}{V_{CO,i}} \right) \right], \quad (6)$$

ahol  $N_{CO}$  a kritikus szervek száma,  $V_{COref,i}$  az  $i$ -edik kritikus szerv legalább referencia dózist kapó térfogata,  $V_{CO,i}$  az  $i$ -edik kritikus szerv térfogata, és  $CN$  a korábbiakban leírt van't Riet-féle konformitási szám. A  $CN$ -hez képest annyival több az információ tartalma, hogy minden kontúrozott védendő szervet külön figyelembe veszünk a produktummal. Minden egyes védendő szervre az ideális esetben (egyáltalán nem éri referencia dózis) a produktumban lévő tag 1-et vesz fel, így a  $COIN$  is ideális esetben 1. A probléma ebben az esetben, hogy vannak védendő szervek melyek már referencia dózisonál kisebb dózisoktól is jelentősen károsodnak. Például prosztata besugárzás esetén az előírt dózis a céltérfogatra 78 Gy, míg a végbélre dóziskorlát, hogy térfogatának maximum 50%-a kaphat 50 Gy-t, és térfogatának maximum 20%-a kaphat 70 Gy-t. Mindkét dózis a referencia 74,1 Gy alatt van, így a  $COIN$  számítása során kaphatunk a rectumra 1-es index értéket úgy, hogy közben a terhelése messze meghaladja a korlátokat.

A harmadik index a legkomplexebb, a szerzők nem is konformitási, hanem terv minőségi indexnek (PQI) hívják [12]. Az index három független paramétert tartalmaz, melyek a következők:

- **H** – egészséges szövet konformitási index: megegyezik a korábban definiált  $CN$  formulájának (5) második tagjával [10].

$$\mathbf{H} = \frac{1}{r} \times \sum_{i=1}^r \frac{TV_{RI,i}}{V_{RI,i}} \xrightarrow{r=1} H = \frac{TV_{RI}}{V_{RI}}, \quad (7)$$

ahol  $r$  a különböző dózis előírások száma a különböző céltérfogatokra, APERT esetén  $r = 1$ , ezért az egyenlet az egyszerűbb alakban is használható.  $TV_{RI}$  a referencia dózis által lefedett céltérfogat,  $V_{RI}$  a referencia izodózis görbe térfogata. A  $H$  maximális értéke 1, minimális értéke 0.

- **M** – céltérfogat ellátottság: feltételeket kell megadnunk a céltérfogat ellátottságára, és a függvény ellenőrzi, mennyire jól teljesülnek azok. Lényegében a célterületen belüli forró és hidegpontokat ellenőrzi:

$$\mathbf{M} = \frac{1}{r} \times \sum_{j=1}^r \left\{ \frac{\sum_{i=1}^p \left( \frac{V_{Tj,Di}}{V_{Tj,RDi}} \right) + \sum_{i=1}^q \left( 1 - \frac{V_{Tj,Di}}{V_{Tj,ADi}} \right)}{\sum_{i=1}^p \left( \frac{100}{V_{Tj,RDi}} \right) + q} \right\}_{r=1}, \quad (8)$$

$$\xrightarrow{r=1} M = \frac{\sum_{i=1}^p \left( \frac{V_{Di}}{V_{RDi}} \right) + \sum_{i=1}^q \left( 1 - \frac{V_{Di}}{V_{ADi}} \right)}{\sum_{i=1}^p \left( \frac{100}{V_{RDi}} \right) + q}$$

ahol ismét  $r = 1$  APERT esetén,  $p$  a hidegpont ellenőrzések száma,  $q$  a forrópont ellenőrzések száma,  $V_{Di}$  a céltérfogat  $i$ -edik dózisszint által lefedett térfogata,  $V_{RDi}$  és  $V_{ADi}$  a feltételként meghatározott térfogat értékek. Minden térfogat értéket a könnyebb kezelhetőség érdekében százalékban használunk. A függvény könnyebb megértése érdekében egy példa a számítására. Az általam használt feltételek a  $PTV_{EVAL}$ -ra a következők voltak: a  $V_{95} > 98\%$  és  $V_{107} < 1\%$ . Ebben az esetben  $p = 1$  és  $q = 1$ , tehát a jósági függvény:

$$\mathbf{M} = \frac{\frac{V_{95}}{98} + \left( 1 - \frac{V_{107}}{1} \right)}{\frac{100}{98} + 1} \quad (9)$$

A nevezőben lévő érték az elérhető maximális jósági érték, a paraméter normalizálására szolgál. Így tehát az  $M$  függvény is ideális esetben 1-et ad értékül.

- **P** – kritikus szerv védelem: a védendő szervekre vonatkozó dózismegszorítások ellenőrzésére szolgáló büntető függvény. Definíciója:

$$1 - \frac{\text{Kritikus szerv \% -os térfogata egy meghatározott dózisértéknél}}{\text{Kritikus szerv megengedett \% -os térfogata az adott dózisértéknél}}, \quad (10)$$

Definiálhatunk több szerve feltételt, mindegyikre akár többet is. Ebben az esetben:

$$P = \frac{1}{n} \times \sum_{j=1}^n \left\{ \frac{1}{m} \times \sum_{i=1}^m \left[ 1 - \frac{V_{Oj,Di}}{V_{Oj,ADi}} \right] \right\}, \quad (11)$$

ahol, n a kritikus szervek száma, m az egyes szervekre előírt feltételek száma,  $V_{Oj,Di}$  a j-edik szerv i-edik dózisszint által besugárzott térfogata,  $V_{Oj,ADi}$  a j-edik szerv i-edik dózisszint által maximálisan besugározható térfogata. Dózis feltételeknek a 3.1.9.-es fejezetben leírtakat használtam, így a büntető függvény, amivel számoltam:

$$P = \left\{ \frac{\left[ \left( 1 - \frac{V_{AZOemlo,100}}{35} \right) + \left( 1 - \frac{V_{AZOemlo,50}}{60} \right) \right]}{2} + \left[ \left( 1 - \frac{V_{AZOtudo,30}}{20} \right) \right] + \left[ \left( 1 - \frac{V_{sziv,15}}{10} \right) \right] \right\} / 3, \quad (12)$$

jobb oldali emlő tumorok esetén. Bal oldali tumorok esetén az utolsó tag módosul:

$$\left( 1 - \frac{V_{sziv,5}}{V_{sziv,teljeseml \ o \ besu \ g \ a \ r \ z \ a \ s,5}} \right), \quad (13)$$

ahol minden technikát a teljes emlő besugárzáshoz viszonyítottam. Ideális esetben a P értéke 1. Negatív értékek esetén a tervet az irodalom szerint el kell vetni. Ezt én azért nem tettem meg a diplomamunkámban, mert nem IMRT terveket hasonlítok össze. Az egyszerűbb technikák eleve nem tudnak teljesíteni bizonyos feltételeket. Például teljes emlő besugárzási technikától nem várható el, hogy alacsony legyen az azonos oldali emlő terhelése, hiszen célja éppen annak besugárzása.

A PQI értéke a H, M és P paraméterekből számolható. Ha háromdimenziós koordináta-rendszerben értelmezzük a paraméterhármast, mint egy pont koordinátája, akkor PQI kiszámításához venni kell a (H,M,P) és az (1,1,1) pont euklideszi távolságát:

$$PQI = \sqrt{(1 - H)^2 + (1 - M)^2 + (1 - P)^2}. \quad (14)$$

### 3.3. PTW Diamond®

Az OOI 2011 őszén kapta tesztelésre a PTW Freiburg független MU ellenőrző szoftverét. Az én feladatom volt a program beüzemelése és tesztelése. A Diamond egy folyamatos fejlesztés alatt álló szoftver, így használata közben sok problémával találkoztam, melyeket a fejlesztők segítségével sikerült elhárítani. A program tesztelése előtt két feladatot kellett megoldani: megteremteni a kapcsolatot a tervezőrendszer és Diamond közt, valamint a szoftverben konfigurálni a lineáris gyorsítókat. A kommunikációt egy Service Class Provider szerver telepítésével sikerült megoldani. Ezek után a tervezőrendszerből exportált DICOM RT típusú fájlok importálhatóvá váltak a Diamond számára. A tervek importálása során több hiányosság és hiba is előkerült, amelyeket időközben az észrevételek alapján kijavítottak. Egy hiányzó adat maradt csak, a referencia pont effektív mélysége. Ezt kézzel kell pótolni minden terv esetében. A hiba oka, hogy a tervezőrendszer nem exportálja ezt a paramétert, így értelemszerűen importálni sem lehet.

#### 3.3.1. *Lineáris gyorsítók konfigurálása a PTW Diamond-ban*

A gyorsítók konfigurálása jóval komplexebb feladatot jelentett mint a kommunikáció megteremtése. A szoftver adat igénye körülbelül ugyanakkora, mint egy tervezőrendszernek. A konfigurálások során több problémával is szembesültem. Egyrészt ugyanolyan típusú adatsorokat vár a szoftver, mint a tervezőrendszer, azonban teljesen más csoportosításban és tagolásban. Másodrészt az OOI-ben rendelkezésre álló mérési eredményeket kezelő szoftver, az ugyancsak PTW fejlesztésű Mephysto nem támogatja még a Diamondot. Ez azt jelenti, hogy a mérési adatok exportálása során választható formátumok közül egyik sem felel meg a szoftvernek. Ezért az adatsorokat Excel segítségével formáztam, és .txt kiterjesztésű fájlokból tudtam beolvasni a Diamond-ba. A legfontosabb paraméterek és mérési adatsorok, amelyekre szükség volt minden egyes gyorsító konfigurálásához:

- A gép felépítésével kapcsolatos fizikai paraméterek: SAD, forrás – blokktartó távolság, forrás – ék távolság, koordinátarendszer irányítottsága, stb.
- Számolási paraméterek beállítása: itt leginkább csak a számolások pontosságát, a számolt értékek kerekítési szabályait lehetett beállítani.
- Kollimátorok paraméterei: forrástól való távolság, vastagság, irányítottság, mozgatási lehetőségek, gyengítési és szórási tényezők, stb.

- PDD: minden  $\gamma$  energán meg kellett adni a normalizált mélydózis görbét. Be kell adni a programnak, hogy milyen SSD távolságnál mekkora mezőmérettel milyen kalibrációval lett mérve, valamint milyen mélyen van a dózismaximum és milyen mélységben normalizáltunk. Ezekből az adatokból a program a szórási faktorok segítségével kiszámolja a TPR és TMR táblázatokat.
- Szórási faktorok: minden mezőméreten meg kell adni a fej szórási és a fantom szórási faktorokat, valamint az adatgyűjtési paramétereiket.
- Dózis profilok: meg kell adni különböző mélységekben a dózisprofilokat. Itt problémát jelentett, hogy a tervezőrendszernek szüksége van X és Y irányú profilokra egyaránt a mező teljes keresztmetszetében. Ezzel szemben a Diamondban csak egy középponttól mért távolság (rádiusz) függvényében kell megadni a fél keresztmetszetű profilokat. Plusz nehézséget jelentett, hogy a mérések során a mérőszoftver automatikusan sűríti a mérési pontokat a mező szélénél, azonban különböző mélységekben ezt nem egyforma pozícióban teszi. A tervezőrendszerben ez nem gond, ott ugyanis minden mélységnél külön adatsort kell beadni. A Diamondban azonban 1 darab nagy táblázatban kell megadni a rádiusz és mélység függvényében a mért értékeket. Ehhez egy MATLAB kódot írtam, amely a mérési pontok közti lineáris iterációval kiszámolta a virtuális mérési eredményeket.
- Fizikai ékek: fontos az ékek megfelelő definiálása, megfelelő kódhoz megfelelő ékállást kell rendelni. Meg kell adnunk az ék fizikai kontúrját, a transzmissziós tényezőjét valamint a profil görbéket különböző mélységekben.
- Virtuális ékek: a virtuális ékeknek nagyon sok paramétere előre definiált a programban – mozgási sebesség, dózisteljesítmény stb. –, nekünk csak a koordinátarendszer irányítottságát kell megadnunk.
- MLC: minden fizikai paramétert nekünk kell definiálni, mint például lemezek vastagsága, darabszáma, szélessége, mozgási korlátai stb. A transzmissziós és szórási paraméterek előre definiáltak a rendszerben, ezeket nem állítottam át.

### 3.3.2. *Diamond verifikálása mérésekkel*

Annak érdekében, hogy a másodlagos MU ellenőrző rendszert alkalmazhassuk a tervezőrendszer ellenőrzésére, először érdemes megvizsgálni, mennyire van összhangban a mérési eredményekkel. Ennek érdekében három különböző technika esetén hasonlítottam össze a Diamond és a tervezőrendszer által számolt dózisértékeket a mérési eredményekkel. Méréseket végeztem virtuális ékkel módosított, MLC-vel kialakított hagyományos konformális és step and shoot technikájú IMRT mezők esetén. A mérésekhez víz ekvivalens CIRS fantomot és PTW 31010 típusú semiflex ionizációs kamrát használtam (10. ábra).



10. ábra: Mérési eszközök

A mérési eredmények összehasonlításához a mért mezőelrendezéseket a tervezőrendszerben beállítottam a fantomról készült CT felvételre.

Field	Energy	Plan MU	Ref Point	Plan Dose	Meas Dose	Calc Dose	%Diff Calc/Plan	Delta Calc-Plan	%Diff Calc/Meas	Delta Calc-Meas	Notes
11	6 MV	165.8	IsoCenter	46.04	44.80	44.53	3.28	1.51	-0.61	-0.27	
12	6 MV	97.4	IsoCenter	30.53	29.71	29.78	2.46	0.75	0.23	0.07	
13	6 MV	108.3	IsoCenter	35.23	34.45	35.34	-0.32	-0.11	2.53	0.89	
14	6 MV	105.0	IsoCenter	24.47	23.44	23.62	3.48	0.85	0.76	0.18	
15	6 MV	109.2	IsoCenter	24.62	23.95	23.00	6.59	1.62	-4.14	-0.95	
16	6 MV	116.7	IsoCenter	35.37	34.40	34.15	3.44	1.22	-0.73	-0.25	
17	6 MV	114.1	IsoCenter	32.41	31.02	31.16	3.86	1.25	0.45	0.14	
Total		816.50		228.67	221.77	221.58	3.10	7.09	-0.09	-0.19	

Measurement System		Analysis	
Film: <input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No	Array:	Fields with maps analyzed:	
Film Type:	Notes:	Maps Attached:	
Other:		Verification Method:	
Desc:		Acceptable Results? <input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No	Tolerances (+/-)
<input type="checkbox"/> Print Measured Data		Percent Difference	5.00 (%cGy)
<input type="checkbox"/> Print Additional Information		Dose Difference	10.00 (cGy)

11. ábra: A PTW Diamond áttekintő nézete (summary view) IMRT esetén

A kész terveket exportáltam a Diamond-ba, ahol az összefoglaló terv nézet (summary view) (11. ábra) alatt a szoftver összehasonlítja a mért és a kétféle számolt dózis értéket. Ez az

összehasonlítási lehetőség azonban csak IMRT tervek esetén adott, a többi esetben Excel segítségével végeztem az összehasonlításokat.

### **3.3.3. *APERT tervek ellenőrzése Diamond-dal***

A négy különböző besugárzási technikával készült terv mindegyikét exportáltam a Diamond-ba. Minden terv esetén meg kellett adni melyik lineáris gyorsítón szeretnénk kiszámoltatni a tervet. Ezt követően manuálisan be kellett írni minden terv minden egyes mezőjéhez az effektív mélységet. Ennek főleg akkor van nagy jelentősége, ha a mező inhomogén területen halad keresztül, hiszen ilyen esetekben különbözik jelentősen a geometriai és az effektív mélység. Az effektív mélység megadása nagyban javítja a számolás pontosságát, hiszen így áttételesen – annak ellenére, hogy homogén fantomban számol a szoftver – figyelembe veszi a testen belüli inhomogenitásokat. IMRT tervek esetén a Diamond a tervben szereplő MU-k alapján kiszámolja a referencia pont dóziséét, és ezt hasonlítja a terv dózis értékéhez. Nem szegmentált tervek esetén a működésének elve éppen ellentétes: A tervből a referencia pont dóziséét használja, és kiszámolja ennek eléréséhez hány MU szükséges, majd ezt hasonlítja a tervbeli MU-ekhez. A különbözőségnek nincs semmilyen funkcionalitás-béli hatása, a későbbi fejlesztések során véleményem szerint ezt érdemes lenne egységesíteni. Az IMRT esetén alkalmazott módszer jobb, mert ott a számolt dóziséértékeket egyből a mérési eredményekkel is össze lehet vetni.

## 4. Eredmények és megbeszélés

Jelen dolgozat megírásáig az Országos Onkológiai Intézetben 8 APERT-es kezelés történt IMRT technikával. Messzemenő következtetések levonásához még alacsony a feldolgozott betegszám, azonban a fő különbségek már így is kimutathatóak. Az esetek közt mind jobb, mind bal oldali betegből 4 eset volt. Vizsgáltam a két oldal közti különbségeket is. Az összehasonlítások során a diagramokat a teljes emlő besugárzás esetére normalizáltam, hiszen ehhez képest vizsgáljuk a parciális besugárzásokat.

### 4.1. Dozimetriai paraméterek

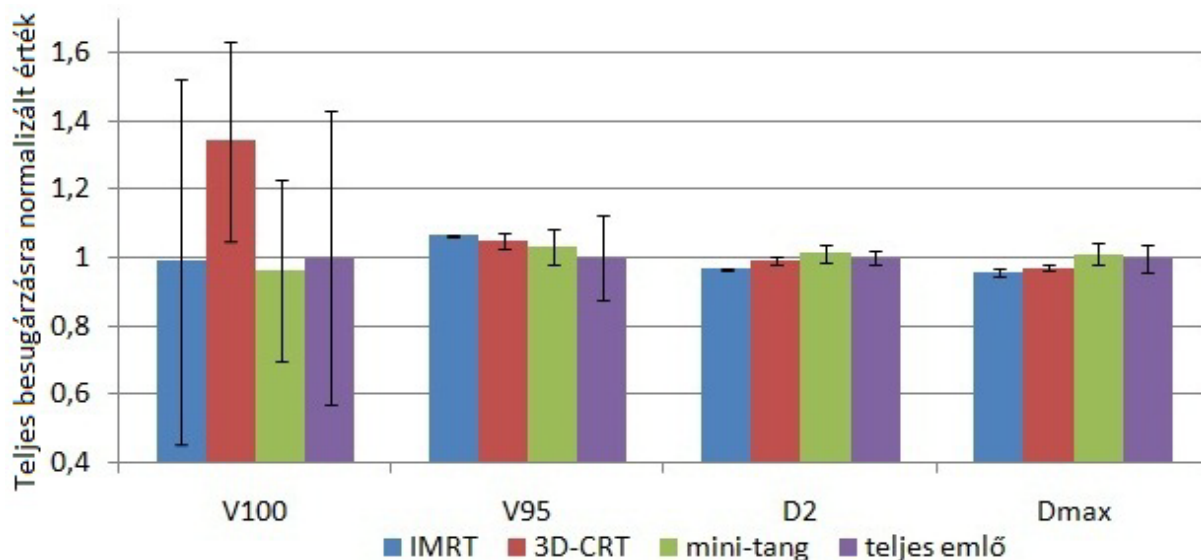
A 3.2.1 fejezetben felsorolt dozimetriai paraméterek alapján elemeztem a különböző technikákat. Nem minden dozimetriai paraméter elemzése került bele a diplomamunkába, csak azok, amelyek határozott különbséget, vagy éppen hasonlóságot mutatnak.

#### 4.1.1. $PTV_{EVAL}$ – ellátottság vizsgálata

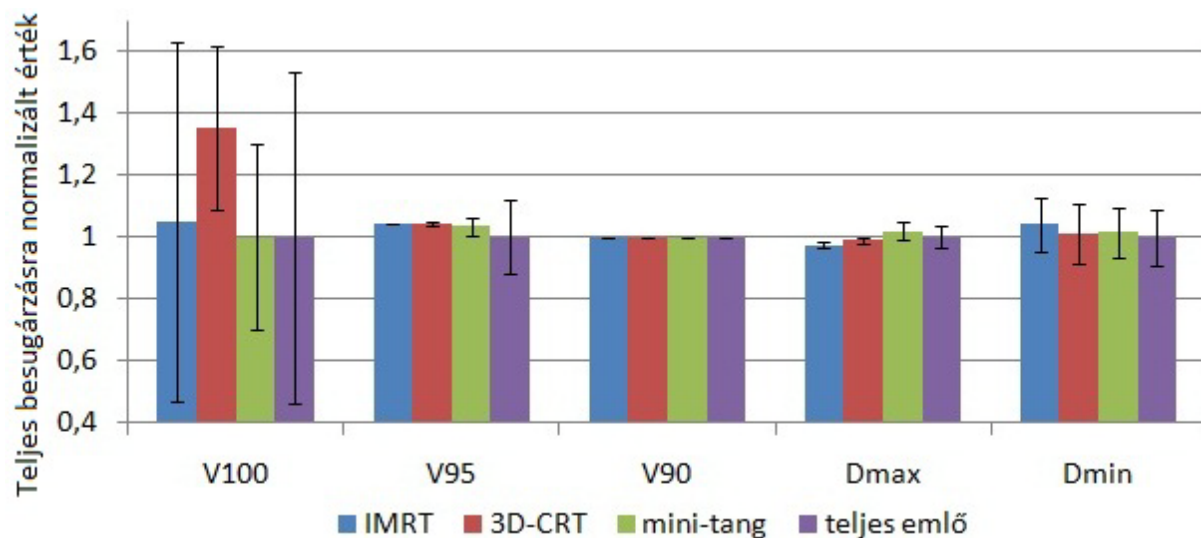
A tervezési céltérfogat átlagos mérete  $166,04 \text{ cm}^3$  volt, szórása  $74 \text{ cm}^3$ . Átlagosan a PTV térfogatának  $(97 \pm 2)\%$ -át teszi ki. Az azonos oldali emlő térfogatának  $(17 \pm 2)\%$ -át foglalta el bal oldali tumorok esetén, míg  $(13 \pm 2)\%$ -át a jobb oldali esetekben, ez annak tudható be, hogy az adott betegeknél a bal oldaliak esetében a céltérfogatok nagyobbak voltak az egyedi esetekben.

A dozimetriai paraméterekből kiolvasható (12. ábra), hogy az IMRT technika látja el a legjobban a célterületet. A  $V_{95}$  értéke, amely a protokollban is rögzített paraméter minden csoportosításban a legmagasabb. A teljes emlő besugárzás esetén a legrosszabb az ellátottság. A  $D_{max}$  és  $D_2$  értékek alapján is az látszik, hogy a leghomogénebb eloszlás az IMRT technikával érhető el. Azonban a 3D-CRT technika hasonlóan alacsony maximum értékek elérésére képes. Érdekesség még, hogy a  $V_{100}$  értékben, bal oldali esetben az IMRT adja a legalacsonyabb értéket. A 3D-CRT  $V_{100}$  értéke mindkét oldali esetben jobb.





12. ábra: A  $PTV_{EVAL}$  dozimetriai paramétereinek átlaga és szórása a különböző technikák esetében



13. ábra: A CTV dozimetriai paramétereinek átlaga és szórása a különböző technikák esetén

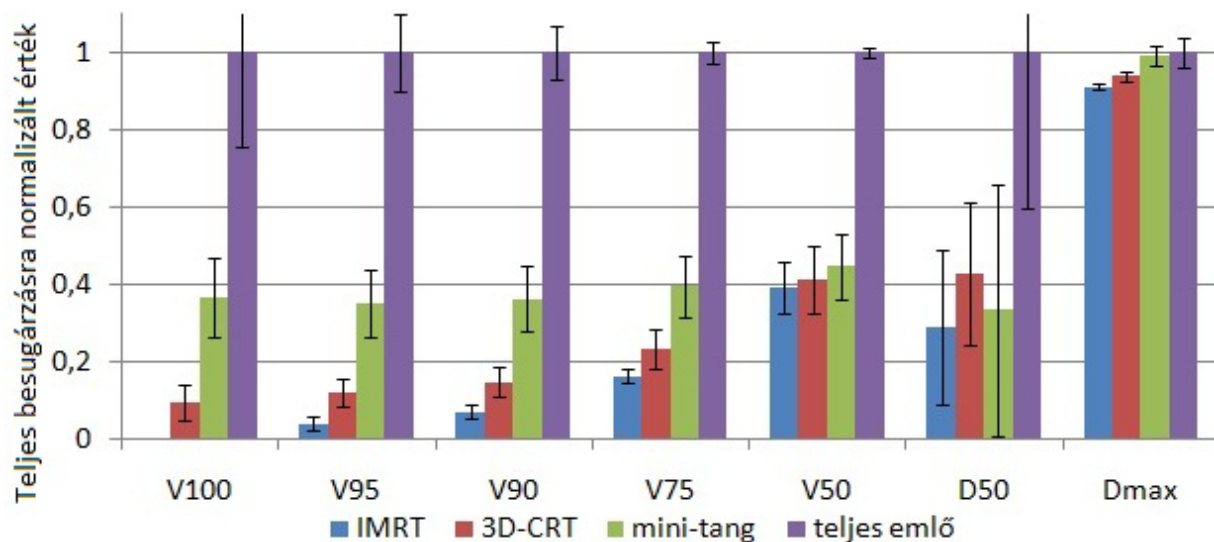
#### 4.1.2. CTV – ellátottság vizsgálata

A klinikai céltérfogat ellátottságát ugyan külön semmilyen feltétel nem vizsgálja, mégis fontos megnézni, hiszen az elmozdulások kizárásával ez a mindenképpen ellátandó, valódi céltérfogat.  $V_{100}$  tekintetében ennél a térfogathoz is a 3D-CRT technika a legjobb 71,59%-os átlaggal.  $V_{95}$ -öt vizsgálva már az IMRT a legjobb, bár a különbségek itt már nem szignifikánsak, a legrosszabb értékekkel rendelkező teljes emlő besugárzása is csak átlagosan 4,5%-kal alacsonyabb. A  $V_{90}$  értékek már mindegyik technikánál elérik a 100%-ot (13. ábra). A CTV-n belüli dózismaximumok az IMRT technika esetén a legalacsonyabbak, a legmagasabbak a mini-tangenciális tervek esetén. A minimális dózisosok a CTV térfogatán

belül szintén az IMRT esetén a legnagyobbak, azaz a legjobbak. Ez szintén a várakozásnak megfelelően azt támasztja alá, hogy az IMRT-vel érhető el a leghomogénebb eloszlás és a második legjobb eredményeket a 3D-CRT tervekkel érhetjük el.

#### 4.1.3. Azonos oldali emlő – PTV

Az azonos oldali emlő is egy védendő szerv, hiszen parciális besugárzásról beszélünk. A teljes emlő paramétereit is kigyűjtöttem, érdekesebb azonban a célterületen kívüli részt önmagában vizsgálni. A teljes emlő dózisterhelése fontos információ az orvosok számára, hiszen számolniuk kell a kockázatokkal és az esetleges mellékhatásokkal (például kozmetikai hatások), minket azonban az érdekel, hogy a célterületen kívüli szövet mennyire védhető a különböző technikák esetében. Ennél a védendő szervnél a teljes emlő besugárzás értelemszerűen nem hasonlítható össze a többivel. A 14. ábra alapján megállapítható, hogy a nagy dózisok tekintetében az IMRT egyértelműen jobb a többi módszernél. Alacsonyabb dózisok tekintetében már nem jelentős a különbség. Az, hogy a célterületet körülvevő normálszövetekben az IMRT esetében alacsonyabbak a dózisterek, előrevetíti, hogy konformálisabb a többi technikánál.

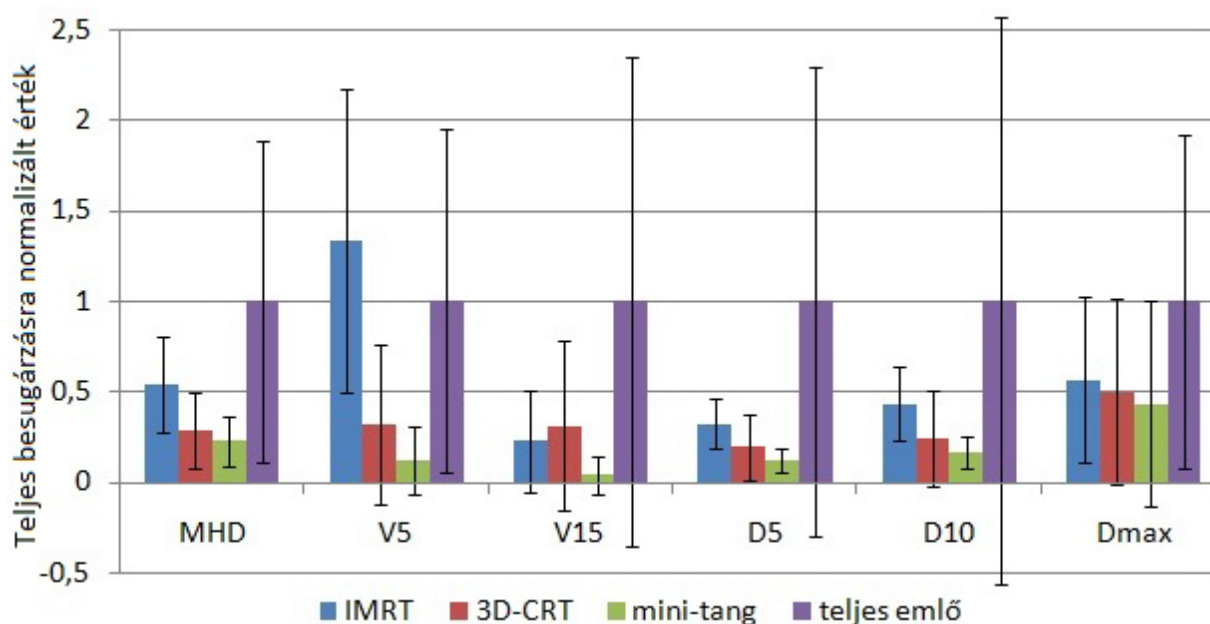


14. ábra: Az azonos oldali emlő – PTV dozimetriai paramétereinek átlaga és szórása a különböző technikák esetén

#### 4.1.4. Szív

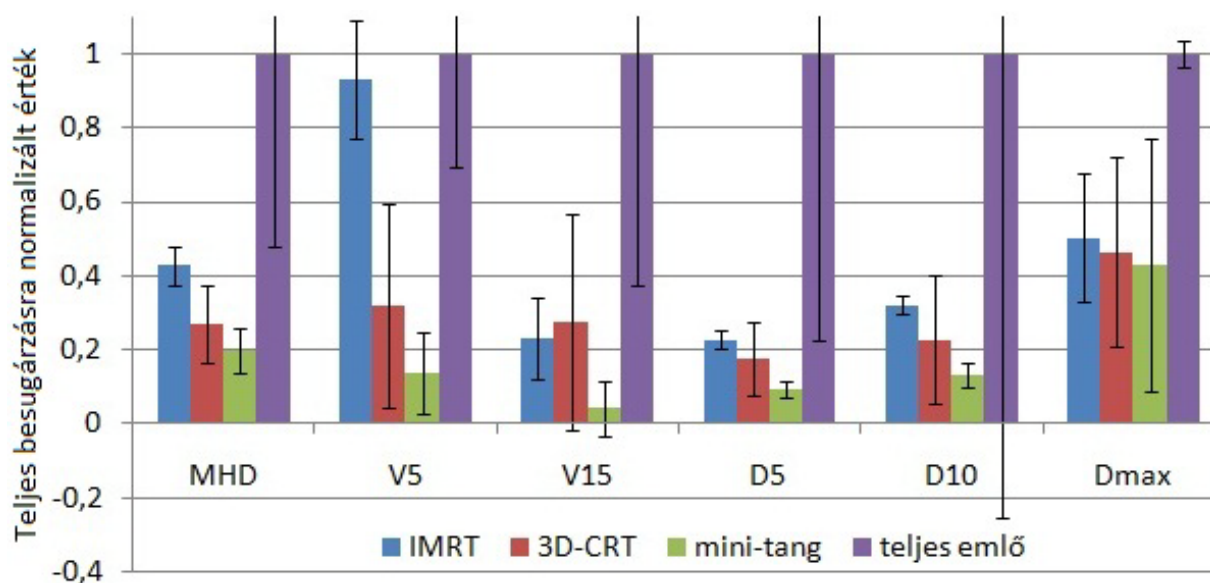
A szív esetében különösen fontos a jobb és bal oldali esetek elkülönítése, hiszen a szerv a bal oldali mellkasüregben helyezkedik el. Ha nem vennénk külön a két esetet (15. ábra), általánosságban annyit mondhatunk: a 3D-CRT és a mini-tangenciális technika szignifikánsan

jobban védi a szívet, főleg az alacsonyabb dózistartományban ( $V_5$ ), és átlagos szív dózisa is alacsonyabb. Az előírt dózis 15%-ánál már nincs jelentős különbség ezen 3 technika esetén.



15. ábra: A szív dozimetriai paramétereinek átlaga és szórása az összes betegre a különböző technikák esetén

A különböző oldali eseteket külön vizsgálva hasonló eredményeket kapunk. Kiemelhető, hogy bal oldali tumorok esetén az IMRT közepes eredményeket ad, a teljes emlő besugárzás szignifikánsan nagyobb szívterhelést okoz, míg a másik két módszer esetén a legalacsonyabb a szív dózisa.

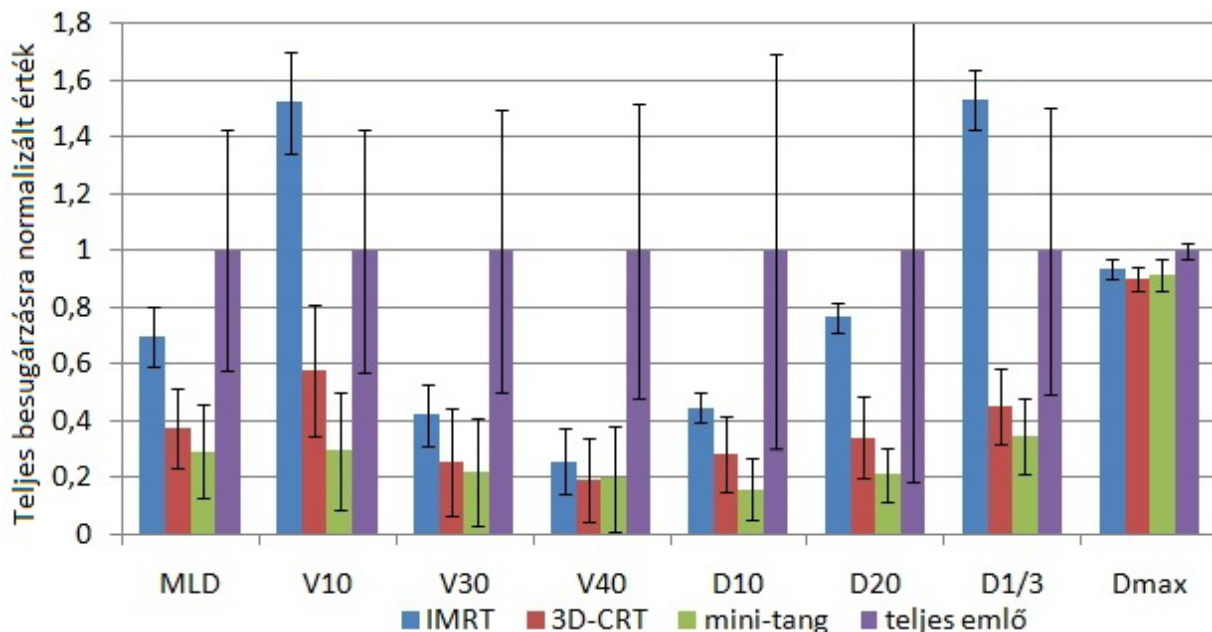


16. ábra: A szív dozimetriai paramétereinek átlaga és szórása bal oldali tumorokra a különböző technikák esetén

A mini-tangenciális minden tekintetben a legjobb szív védelmet jelenti bal oldali esetben (16. ábra). Jobb oldali tumorok esetén a szív terhelése minden technikánál kicsi, de az IMRT esetén a legnagyobb a szív terhelése. Ez annak tudható be, hogy annak ellenére, hogy a szív az ellenoldalon található, két mező és a szív irányába áll. Általánosságban azt mondhatjuk, hogy a szív terhelése szempontjából mindegyik technika kielégítő eredményt ad. Különleges esetekben, mikor a szív dózist nagyon alacsonyan kell tartani, a 3D-CRT és mini-tangenciális technika ajánlott. Ilyen eset lehet például egy pacemakerrel rendelkező beteg, ahol a műszer nagyon érzékeny a sugárzásra.

#### 4.1.5. Azonos oldali tüdő

Az IMRT technika ennél a védendő szervnél is csak közepes eredményeket ad, mind a 3D-CRT, mind a mini-tangenciális technika alacsonyabb dózisokat okoz. A teljes emlő besugárzás esetén jelentősen nagyobb az azonos oldali tüdő terhelése a többi technikához viszonyítva. A fő különbségek itt is a kis dózisoknál jelentkeznek, az IMRT technikánál egyértelműen nagyobb arányú a kis dózissal terhelt szövet (17. ábra).

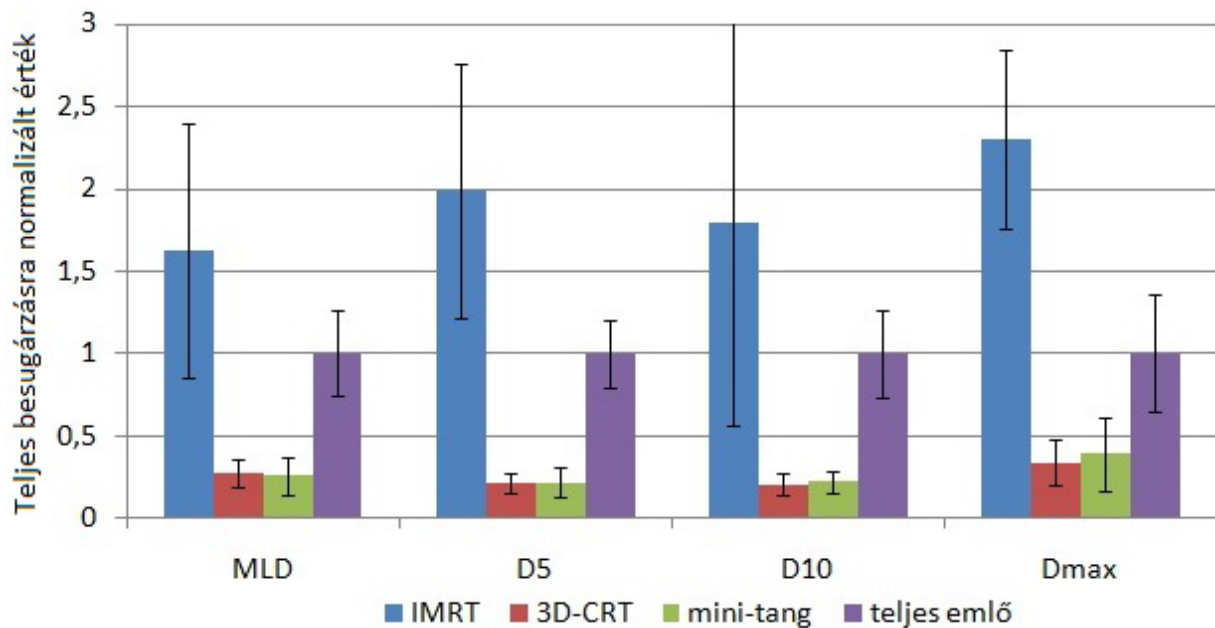


17. ábra: Az azonos oldali tüdő dozimetriai paramétereinek átlaga és szórása a különböző technikák esetén

#### 4.1.6. Ellenoldali tüdő

A 3D-CRT és a mini-tangenciális technikával kapjuk az ellenoldali tüdő esetén a legalacsonyabb dózisterhelést. Ezen két technika közt nincs kimutatható különbség ennek a

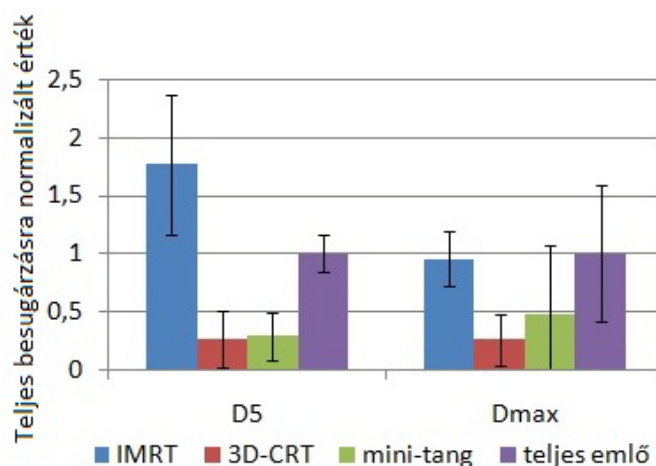
védendő szervnek a szempontjából. Az IMRT esetén ugyanaz a probléma, mint a jobb oldali tumorok esetén a szívnél volt, azaz vannak az ellenoldal felé mutató nyálábok. Az IMRT tervek  $V_5$  értéke átlagosan 5,2%, míg a másik három módszer esetén 0%. Természetesen az így okozott dózisosok még mindig alacsonyok, és a késői mellékhatások valószínűsége még így is alacsony. Az ellenoldali tüdő szempontjából azonban még a teljes emlő besugárzási technika is jobb eredményeket adott, mint az IMRT, legfőképp az alacsony dózisosok esetén (18. ábra).



18. ábra: Az ellenoldali tüdő dozimetriai paramétereinek átlaga és szórása a különböző technikák esetén

#### 4.1.7. Ellenoldali emlő

Az ellenoldali emlő védelme szempontjából szintén a 3D-CRT és a mini-tangenciális a jobb a dozimetriai paraméterek alapján. A két technika közt nincs jelentős eltérés, egyedül a szerv maximális dózisában, amely az asztalkiforgatásos technika esetén alacsonyabb. Az IMRT és a teljes emlő besugárzás körülbelül egyforma eredményeket produkál (19. ábra). Az IMRT esetén a maximális dózisosok átlaga alacsonyabb, azonban a  $V_5$  és  $V_{10}$  értékek a teljes emlő besugárzás esetén rendre 0% és 0,5% átlagosan, míg az IMRT esetén ezek az értékek rendre 13% és 0,1% átlagosan. Az ellenoldali emlő terhelése mind a négy módszer esetén alacsony.

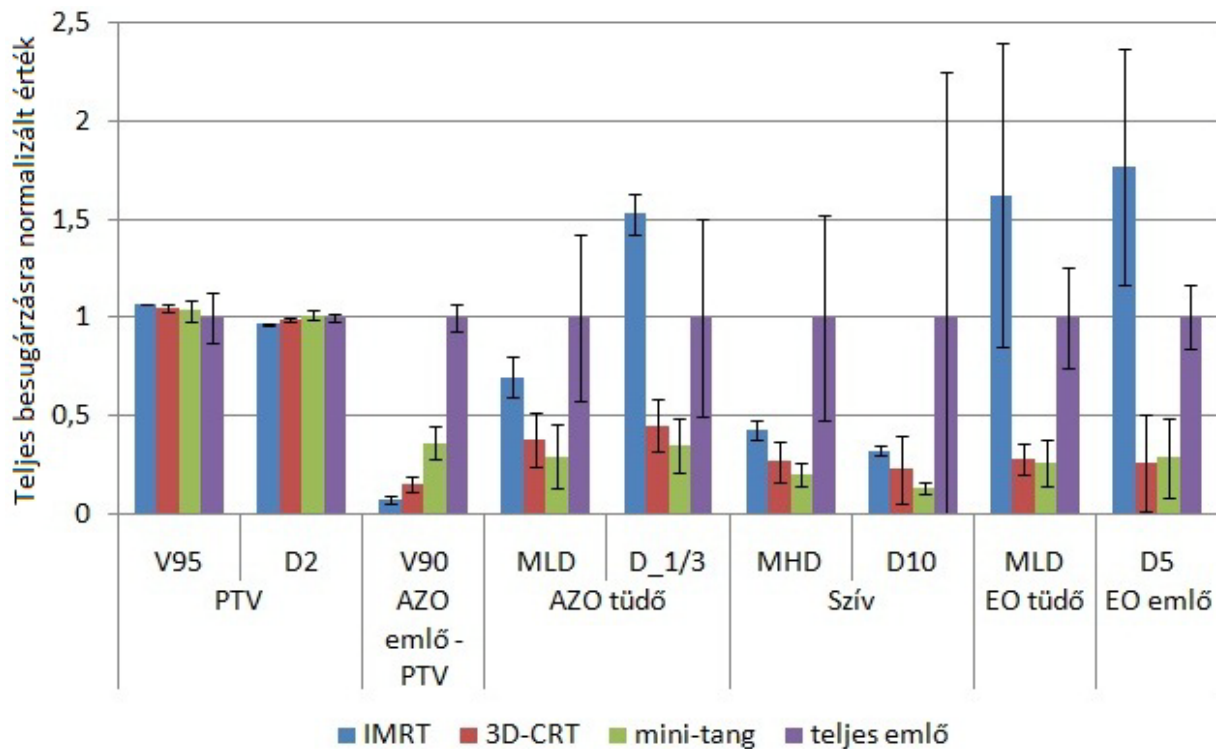


19. ábra: Az ellenoldali emlő dozimetriai paramétereinek átlaga és szórása a különböző technikák esetén

#### 4.1.8. Dozimetriai elemzés összegzése

A fenti elemzések alapján nem határozhatunk meg egyértelműen „legjobb” besugárzási technikát. Elmondható, hogy az IMRT és a 3D-CRT tervek sok szempontból előnyösebbek, mint a két tangenciális módszer. Az IMRT esetén a legjobb a célterület ellátottsága – jó homogenitás – és a célterületet körülvevő szövetek védelme – jó konformitás –, azonban több védendő szerv esetén magasabb az alacsony dózisok által okozott terhelés. A 3D-CRT technikának nem olyan jók az ellátottságot jellemző paramétereit, viszont a védendő szervek esetén többször kimutatható volt az IMRT-vel szembeni előnye. A mini-tangenciális tervek esetén az ellátottság nem elég konformális, ez két mező esetén nem is várható el, viszont a szív, illetve az azonos oldali tüdő terhelése ennél a technikánál a legalacsonyabb. A várakozásoknak megfelelően a teljes emlő besugárzás produkálta a leggyengébb eredményeket. A technika bemutatása célját elérte azzal, hogy referencia pontot nyújtott a többi módszernek, hogy láthassuk mit nyerünk a parciális besugárzás esetén.

A 20. ábra mutatja, hogy különböző szervek esetén mit nyerünk, illetve mit veszítünk a különböző technikák alkalmazásával. Azt, hogy melyik technikát alkalmazzuk APERT esetén, minden beteg esetén az egyéni anatómiai és élettani tulajdonságai alapján dönthetjük el.



20. ábra: Különböző dozimetriai paraméterek átlaga és szórása több térfogatra a különböző technikák esetén.

## 4.2. Dozimetriai indexek

A dozimetriai indexek célja, hogy az előző fejezetekben leírtakat egy kvantitatívan leíró számmá alakítsa. Az indexektől elvárt tulajdonságok:

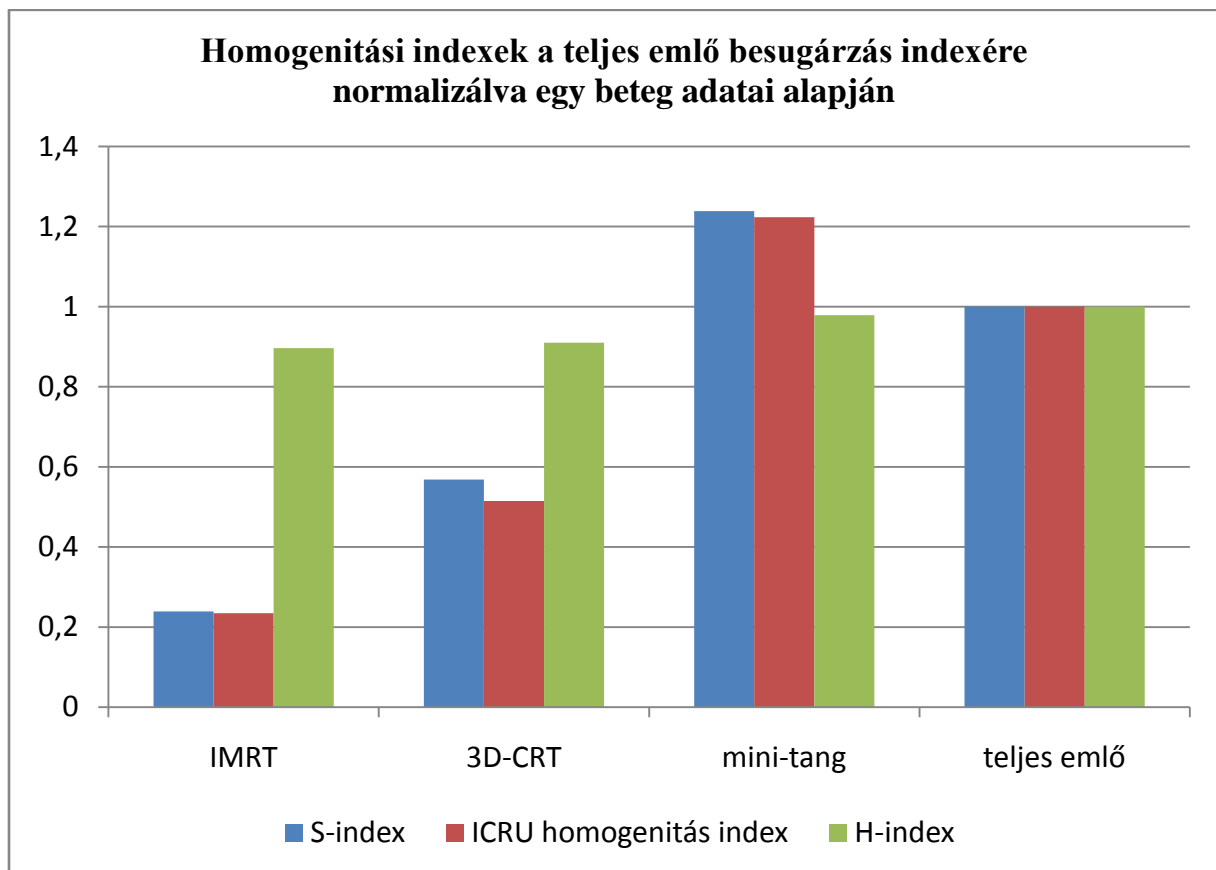
- legyen minél kisebb a bemeneti adat igénye,
- legyen minél egyszerűbb, az átláthatóság érdekében,
- legyen egyértelmű a jelentése, hogy köthessük a számot a mögöttes tartalomhoz,
- legyen komplex, hogy több szempontot is figyelembe vegyen,
- legyen arányos az értéke a terv minőségével,
- legyen csoportosítható a terv minősége az értéke alapján.

Természetesen olyan indexet nehéz találni, vagy nem is lehet, amely megfelel minden feltételnek, hiszen a feltételek egymás ellen is dolgoznak. Például minél komplexebb egy terv, annál nehezebben köthető egy egyértelmű jelentéshez. A komplexitással van egyéb probléma

is. Például ha a CN esetén, egy rossz konformitási szám értéket kapunk, nem tudjuk, hogy ez a tumor ellátottságának hiánya miatt, vagy a normál szövet túl magas dózisa miatt van-e. Tehát olyan indexeket érdemes használni, melyek részenként, és egészében is jól jellemezhetővé teszik a terv minőségét.

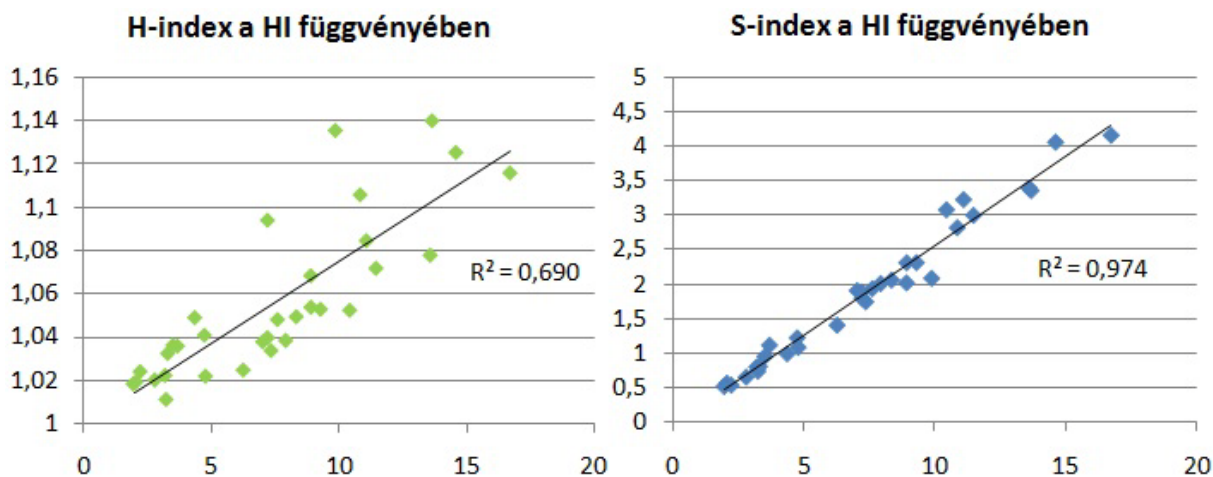
#### 4.2.1. Homogenitási indexek

A homogenitási indexek közül a H-index jellemzi legkevésbé a dóziseloszlást. A H-index változása a homogenitás függvényében nem korrelál a másik két paraméterrel (21. ábra). Ennél nagyobb gond, hogy a tervek homogenitása a H-index által jelzethetnél jóval nagyobb mértékben különbözik egymástól. A hibát jól mutatja a 22. ábra, míg az S-index és a HI erős korrelációt mutat egymással, addig a H-index nagy szórást mutat.



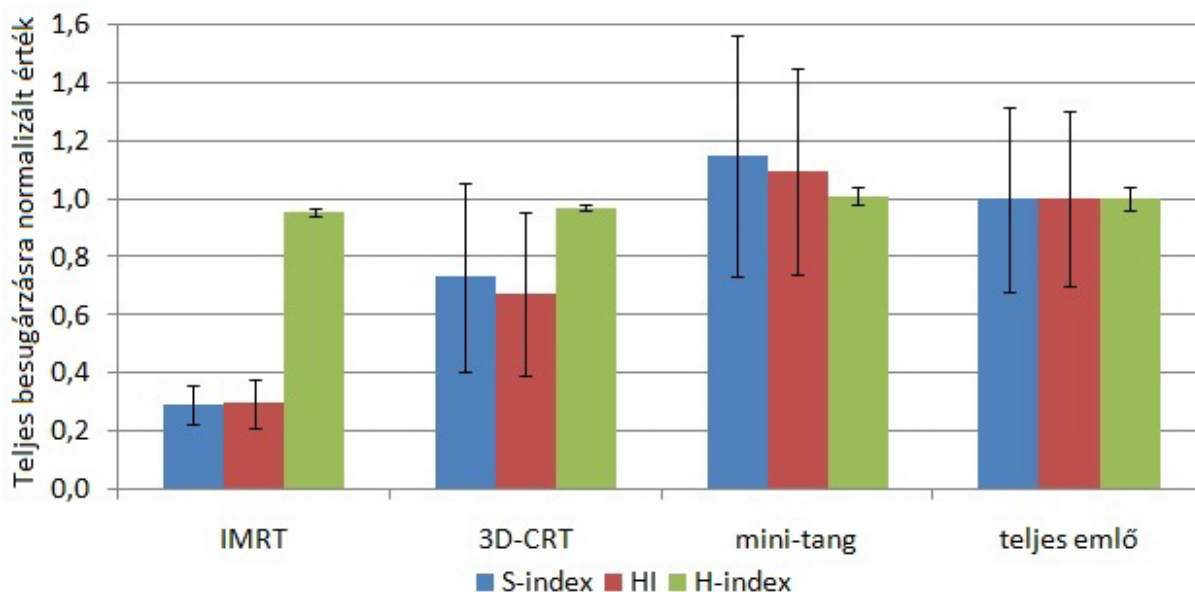
21. ábra: Homogenitási indexek





22. ábra: Korreláció a különböző homogenitás indexek között

A különböző technikák vizsgálatához megnéztem a homogenitási indexek átlagos értékét (23. ábra). Az IMRT technika egyértelműen a legjobb homogenitás elérésére képes, de már a 3D-CRT technika is előrelépés a két tangenciális tervhez képest. Ezen az ábrán is látszik, hogy a HI és az S-index sokkal alkalmasabb a homogenitások jellemzésére. Megvizsgáltam a homogenitási indexeket a különböző oldali eseteket különvéve is, nem mutatkozott jelentős különbség a két oldal esetén.



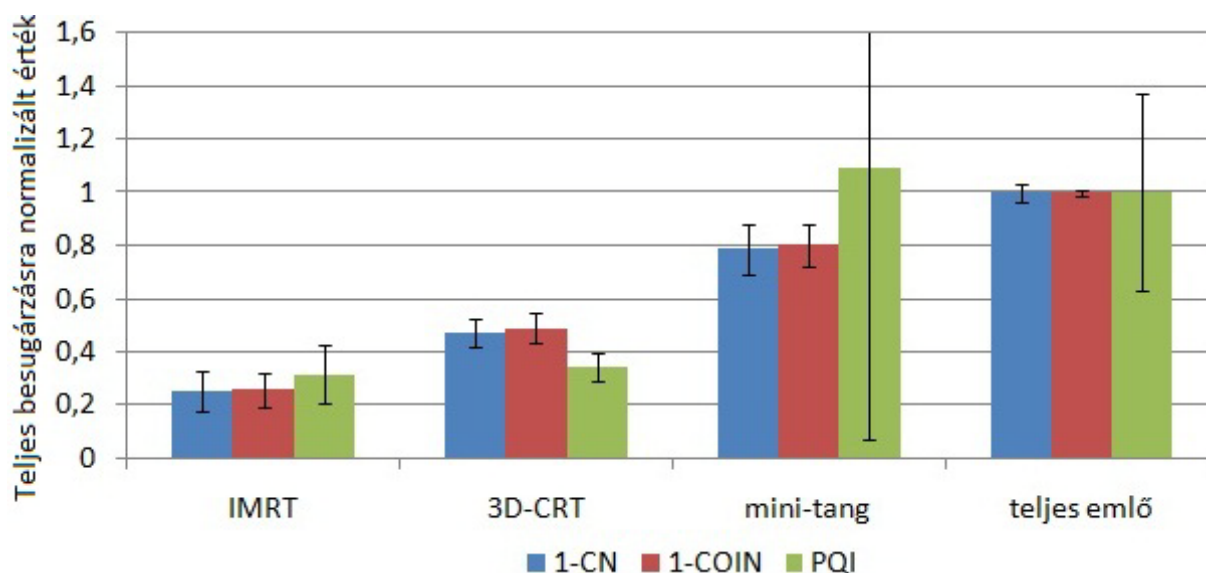
23. ábra: A technikák átlagos homogenitás indexei és szórásuk, a teljes emlő besugárzásra normalizálva

Homogenitás ellenőrzésére tehát a HI és az S-index egyaránt jól használható. A klinikai gyakorlatban elég csak az egyiket használni, hiszen értékük közt erős korreláció van. Azt hogy melyiket válasszuk a kettő közül, leginkább a tervezőrendszer alapján érdemes eldönteni. Az OOI-ben használt Pinnacle<sup>3</sup> tervezőrendszer esetén az S-indexhez könnyebb az

adatok kigyűjtése. Ugyan jelentősen több számot kellett kigyűjteni (szám szerint 30-at), azonban ezt egy egyszerű beállítással el lehet érni. A HI-hez szükséges  $D_{xx}$  értékek kigyűjtése sokkal időigényesebb.

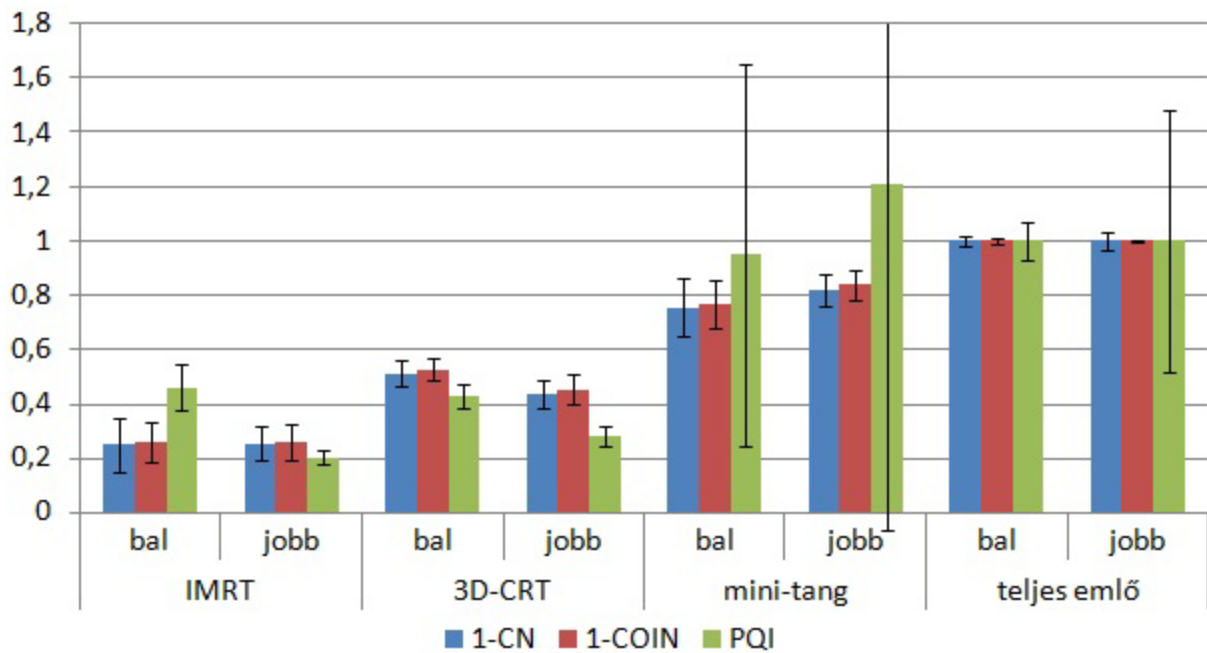
#### 4.2.2. Konformitási indexek

A homogenitás indexeknél mindegyik annál jobbnak számít, minél kisebb. A konformitási indexeknél ez sajnos nincs így. Ezért az átláthatóság érdekében a CN és a COIN indexet az ábrázolások során meg kellett fordítanom. Ezt könnyen megtehettem, mivel mindkét index ideális esetben 1-et vesz fel, a legrosszabb esetben pedig 0-t. Ezért a grafikonokon a  $1 - CN$  illetve az  $1 - COIN$  értékeket ábrázoltam. Így már mindhárom index esetén ( $1 - CN$ ,  $1 - COIN$  és  $PQI$ ) a kisebb érték jelent jobb konformitást. A (24. ábra) mutatja az összes betegre számolt index értékek átlagát és szórását.



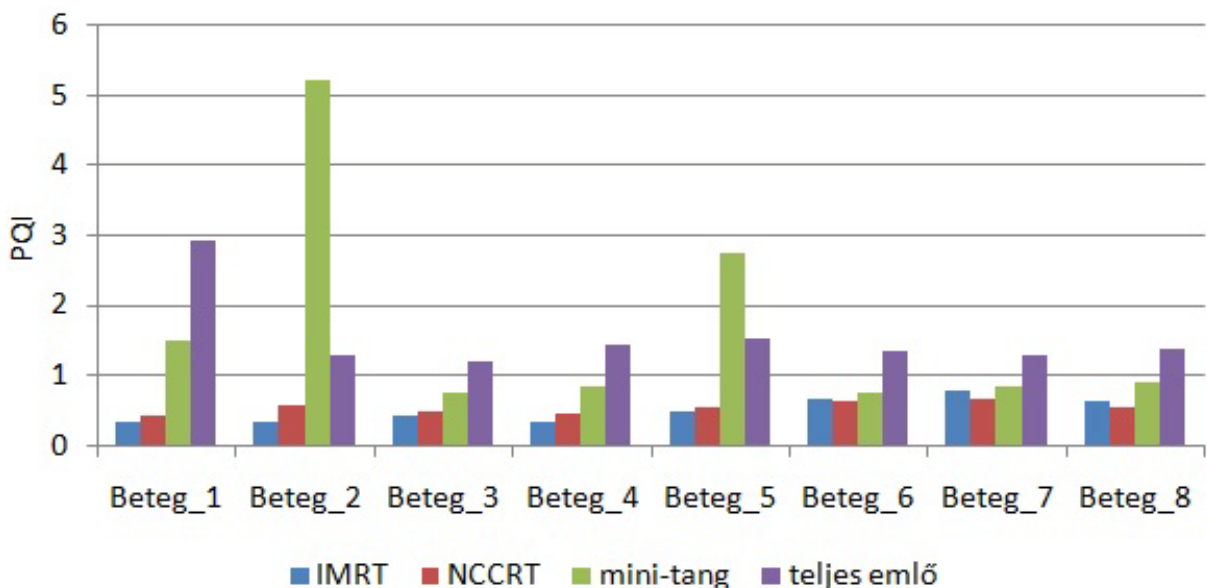
24. ábra: Átlagos konformitási indexek szórással ábrázolva

A dozimetriai paraméterek elemzése során kiderült, hogy van különbség a tumor lokalizációja szerinti jobb illetve bal oldali esetek közt. A 25. ábra alapján látható, hogy a konformitási indexek is mutatják ezt a különbséget. Továbbá a 25. ábra alapján megállapítható, hogy amíg a CN és a COIN értékek alapján a módszerek egyértelműen az IMRT, 3D-CRT, mini-tangenciális és teljes emlő besugárzás sorrendbe állíthatók, a konformitás csökkenésével, addig a PQI alapján az eredmények nem ilyen egyértelműek. Egyrészt megállapítható, hogy bal oldali esetben a 3D-CRT tervek jobb eredményt adnak átlagosan, mint az IMRT tervek. Másrészt a jobb oldali esetekben a mini-tangenciális tervek rosszabbak, mint a teljes emlő besugárzás.



25. ábra: Az indexek átlaga és szórása a technikák és a lokalizáció alapján

A két különbség teljesen más okból fakad. A 3D-CRT az alacsonyabb védendő szerv terhelésnek köszönhetően ad jobb eredményt. A bal oldali esetek épp ezért emelkednek ki, hiszen a szív terhelés is megjelenik. A különbség nem jelentős, de a bal oldali betegek 75%-ánál a 3D-CRT ért el jobb PQI értéket (26. ábra).

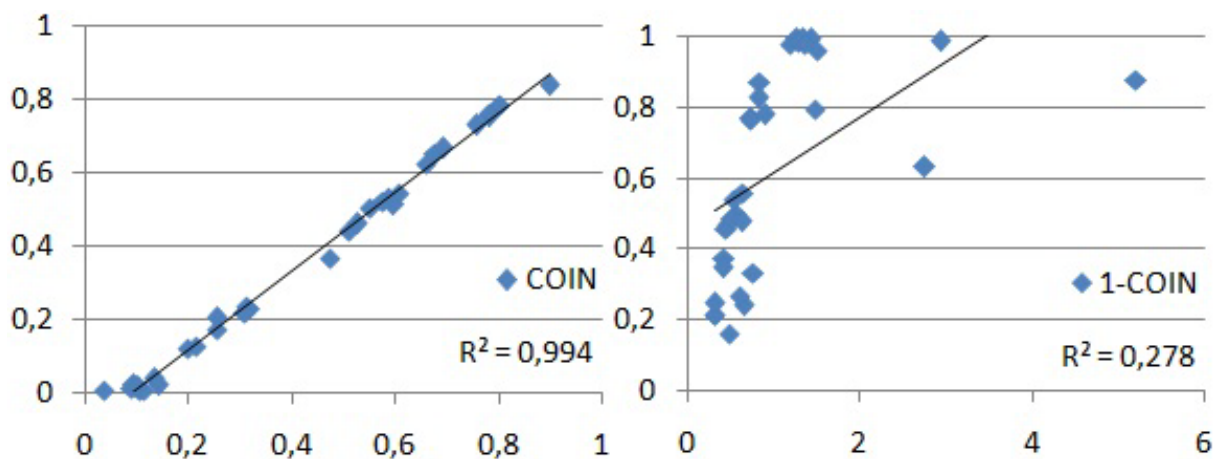


26. ábra: A PQI érték alakulása a különböző technikák esetén

A mini-tangenciális rosszabb eredménye nem tendencia. A 26. ábra alapján látható, hogy a PQI érték csak két beteg esetén (2-es és 5-ös) rosszabb, mint a teljes emlő besugárzás. Ebben a két esetben a tervek maximális dózis értéke lépi át a protokoll szerinti megengedett

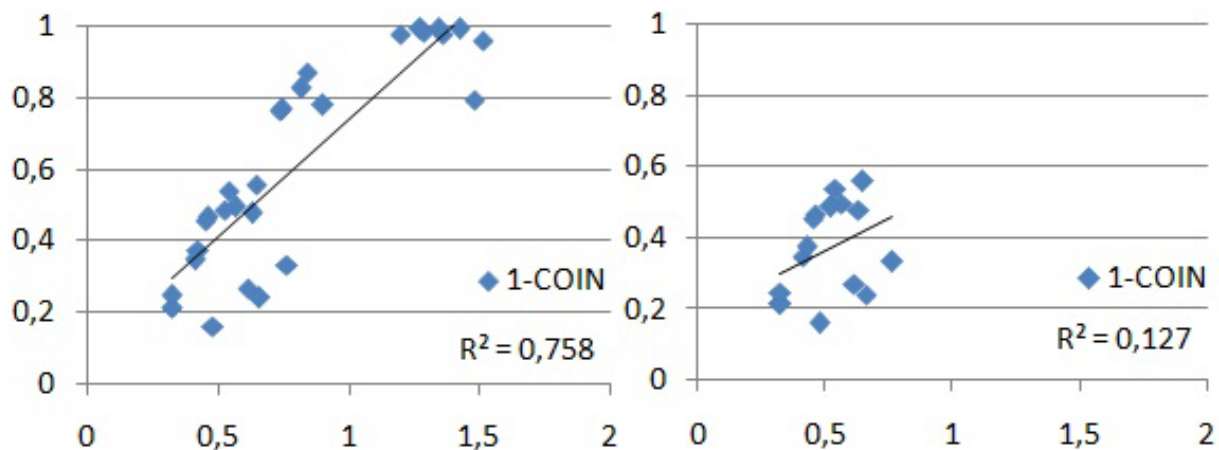
maximális dózis határt. Ez a PQI jósági függvényén keresztül hat vissza, ugyanis az M értékek ebben a két esetben jelentősen a negatív tartományba esnek (-1,7 és -4). A PQI pedig négyzetesen függ az (1-M) értéktől, ezért kapunk ilyen rossz eredményt. A PQI bevezetése során az irodalomban az olyan terveket kezelésre alkalmatlannak ítélik, melyeknél a H, M, P paraméterek valamelyike negatív. Itt azonban nem volt értelme a tervek kizárásának, hiszen összehasonlítási célból vizsgáltuk őket. Az IMRT és 3D-CRT tervek esetén, melyektől a megfelelő konformitás elvárható, egyszer sem fordult elő negatív érték.

A homogenitás indexekhez hasonlóan itt is megvizsgáltam az indexek közti korrelációkat. A 27. ábra alapján a két egyszerűbb konformitási szám közt egyértelmű korreláció állapítható meg, míg a PQI nem korrelál velük. A CN és a COIN közti korreláció azzal magyarázható, hogy bár a COIN figyelembe vesz védendő szerveget, de csak olyan nagy dózisokat vizsgál, amelyek gyakorlatilag alig érik a kritikus szerveget. Így lényegében a COIN szorzófaktora, mely a CN értékét módosítja a legtöbb esetben 1-hez tart.



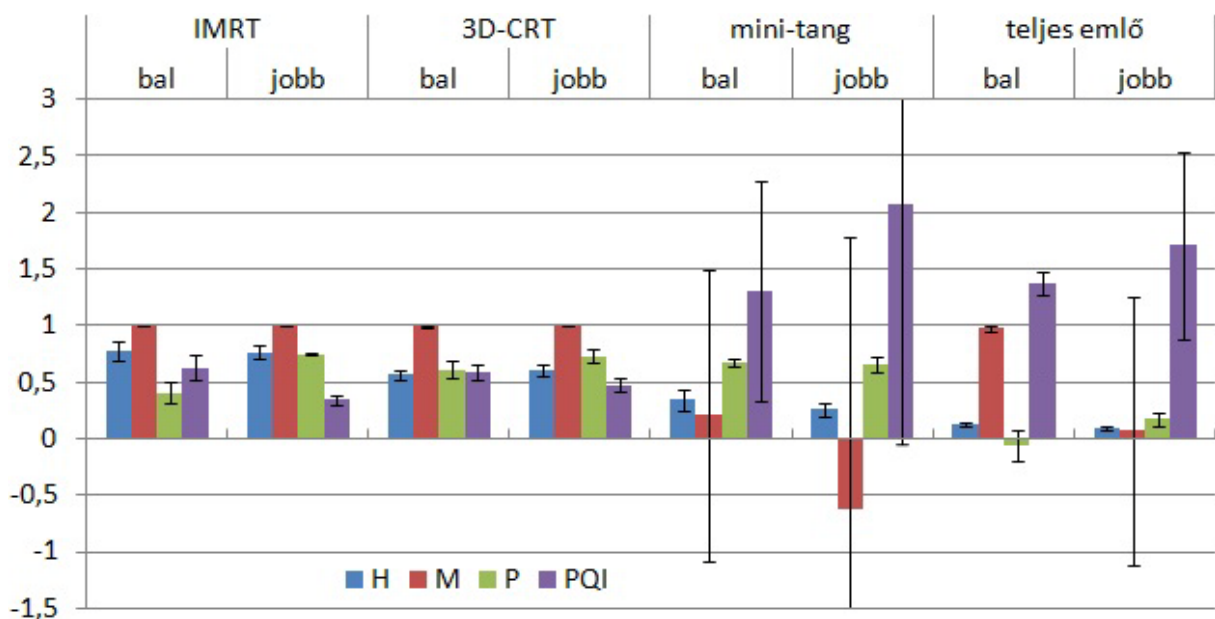
27. ábra: COIN ábrázolva a CN függvényében (balra) és 1-COIN ábrázolva a PQI függvényében (jobbra)

Felmerült a lehetősége, hogy a PQI negatív M miatti kiszóró pontjai rontják el a korrelációt. Ennek kizárására kivettem az összes olyan esetet, amikor a PQI bármely paramétere negatív értéket vett fel. Így a 28. ábra bal oldalán látható eredményt kaptam. Ez alapján már a korreláció nem zárható ki teljesen. A kérdés végleges eldöntése érdekében a 28. ábra jobb oldalán látható esetben ábrázoltam a PQI használatára szakirodalom szerint is alkalmas módszereket. Ez alapján már egyértelmű, hogy a PQI nem korrelál a másik két indexel. Ez az ábra is alátámasztja azt az állítást, miszerint a PQI nem csak konformitást vizsgál, hanem egyfajta terv minőséget jelez.



28. ábra: 1-COIN ábrázolva a PQI függvényében a negatív esetek kivételével (balra) illetve csak az IMRT és 3D-CRT tervek esetén (jobbra)

A 29. ábra alapján megállapítható, hogy a PQI index H paramétere az, amely a CN és COIN indexekhez hasonlóan alakul a különböző technikák esetén. A módszerek jósági sorrendje a H paraméter alapján egyértelműen látszik. A jósági függvény az IMRT és 3D-CRT tervek esetén egyformán jó, nem fedezhető fel különbség. A két tangenciális technikánál a nagy dózismaximum értékek elrontják az M értékét. A P függvény a dozimetriai paraméterek elemzése során látottakat támasztja alá. A bal oldali esetekben a 3D-CRT és a mini-tangenciális tervek P értéke jelentősen jobb, mint az IMRT-nek. A jobb oldali esetekben ezen három technika P függvénye hasonló értéket vesz fel. A védendő szerveket figyelembe vevő P érték a teljes emlő besugárzások esetén messze a legkisebb.



29. ábra: A PQI paramétereinek átlaga és szórása a különböző technikák esetén. A függőleges tengely mentén az egyes indexek abszolút értékei vannak ábrázolva

### 4.3. A Diamond alkalmazása

A független MU ellenőrző szoftverben a diplomamunkám során két SIEMENS gyorsítót konfiguráltam, egy ARTISTE és egy PRIMUS típusút. Mindkét gépen definiáltam a kis- és nagyenergiát (6MV és 18MV), az MLC-eket és a virtuális ékeket. A mérésekkel történő verifikálást csak az ARTISTE típusú gépen végeztem. A méréseket a 3.3.2 fejezetben leírt eszközökkel végeztem.

#### 4.3.1. A Diamond verifikálása

Három különböző esetet vizsgáltam, melyekre az APERT tervek ellenőrzése során szükségem volt:

- IMRT mezők
- MLC-s konformális mezők
- Virtuális ékes mezők

Az IMRT mezők méréséről állt a rendelkezésre a legtöbb adat. IMRT kezelések 2011 őszén kezdődtek az OOI-ben. Az összes IMRT tervet minőségbiztosítási okokból a kezelés előtt le kell mérni. Ezeket a mérési adatokat használtam a Diamond IMRT moduljának verifikálására. A mérések egy részét 2012 tavaszán már magam végezhettem. A Diamond és a mérések közti mezőnkénti átlagos eltérés  $2,02 \pm 4,16\%$ -nak adódott. Három különböző lokalizációnál végzünk IMRT kezeléseket, melyekre az eltérések:

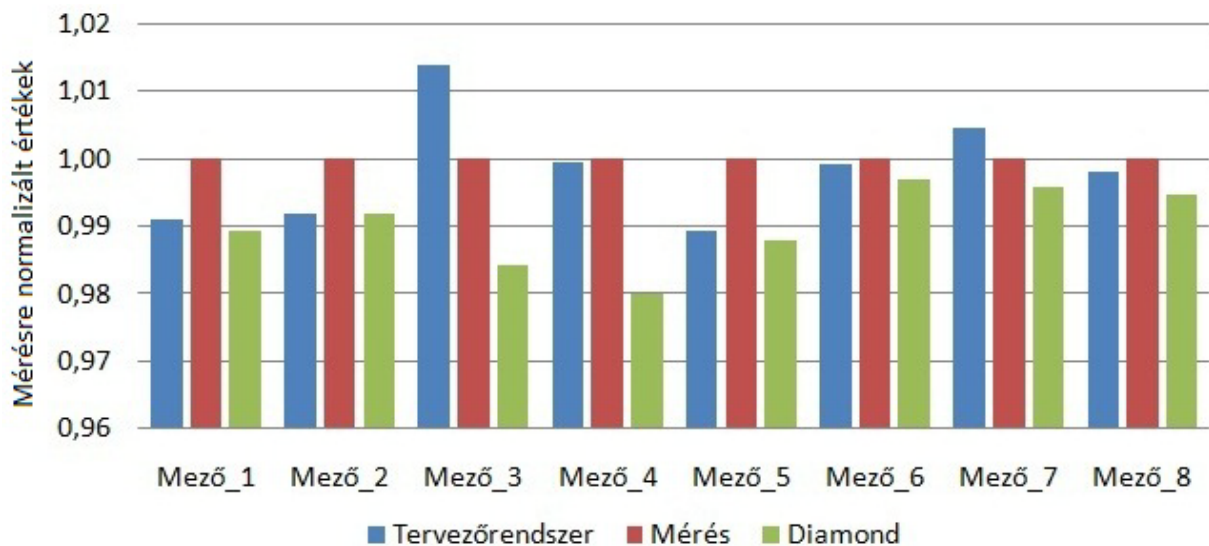
- Proszтата: Diamond és mérés közti mezőnkénti átlagos eltérés:  $1,72 \pm 4,23 \%$
- Fej-nyak: Diamond és mérés közti mezőnkénti átlagos eltérés:  $2,62 \pm 4,65 \%$
- Emlő APERT: Diamond és mérés közti mezőnkénti átlagos eltérés:  $1,51 \pm 2,41 \%$

Az eredményekből látható, hogy az APERT kezelések esetén a legjobb az egyezés a mérések és a Diamond számolásai közt. Ez ugyanígy igaz, ha a méréseket a tervezőrendszerrel hasonlítjuk össze. Ennek oka, hogy a három lokalizáció közül az emlő besugárzások esetén a legegyszerűbb a céltérfogat alakja és a védendő szervekhez képesti elhelyezkedése, ezért egyszerű szegmens alakokkal is ellátható a tumor. Egyszerűbb

mezőalakokat pedig jobban képes modellezni, illetve számolni mindkét szoftver. További előny, hogy APERT kezelések esetén a legkisebb a mezőn belüli szöveti inhomogenitás.

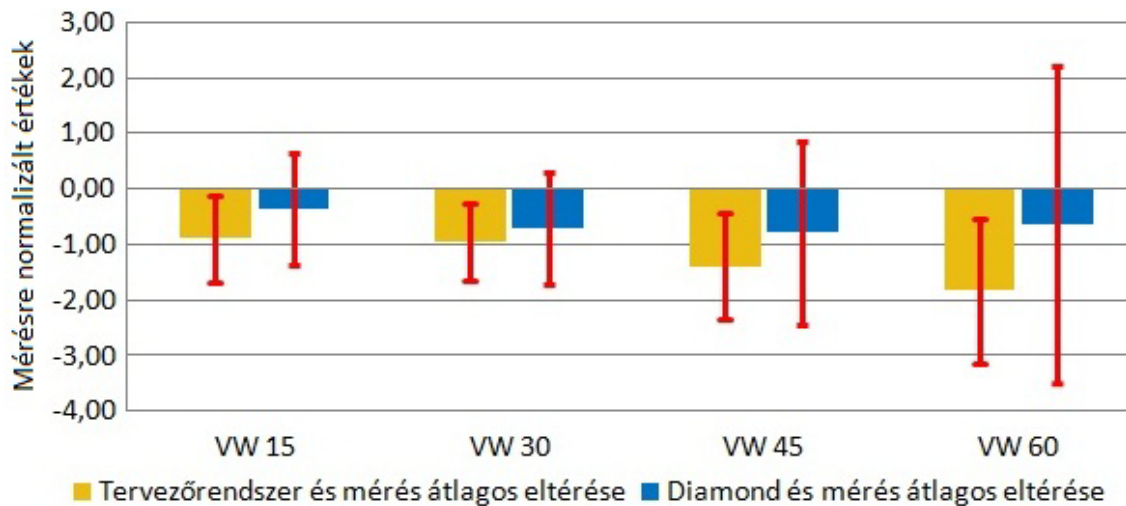
A mérések és a számolások közti eltérés jóval 5%-on belül marad, így a Diamond nyugodtan használható IMRT tervek független MU ellenőrzésére APERT besugárzások esetén.

A következő lépésben megvizsgáltam a Diamond pontosságát hagyományos konformális mezők esetén. Mint a 30. ábra is mutatja, a mérések és a Diamond számolásai közt 2%-on belüli az eltérés. Bár egyelőre kevés konformális terv lemérésére volt lehetőség, de a tervezőrendszerrel is jó egyezést mutatnak a számolt értékek, így a Diamond használható hagyományos konformális mezők ellenőrzésére is.



30. ábra: A mérések, a tervek és a Diamond közti eltérések 8 konformális mező esetén, a mért értékekre normalizálva

Megvizsgáltam az eltéréseket virtuális ékkel módosított mezők esetén is (31. ábra). Látható, hogy a Diamond és a mérések közt bőven 5% alatti a különbség, tehát a Diamond használható ékelt mezők ellenőrzésére is. Megfigyelhető továbbá, hogy a Diamond mérésektől vett átlagos eltérése kisebb, mint a tervezőrendszeré, bár az eltérések szórása nagyobb.



31. ábra: A tervezőrendszer és a Diamond eredményei a mérésekhez viszonyítva különböző virtuális ék állásoknál

#### 4.3.2. A tervek ellenőrzése független MU ellenőrző szoftverrel

Minden APERT-es beteg mind a négy különböző technikájú tervét exportáltam a Diamond-ba. Ott minden tervhez minden mező esetén meg kellett adnom az effektív mélység értéket, melyet a tervezőrendszer számolt ki a szöveti inhomogenitások alapján. Az effektív mélység megadása nélkül, APERT esetén körülbelül 2-3%-kal eltérő eredményt kapunk. Olyan lokalizációknál, ahol van tüdön vagy csonton keresztülhaladó mező, az effektív mélység nélküli hiba akár 40-50%-is lehet. Az összes terv alapján a tervezőrendszer és a Diamond közti átlagos eltérés  $-0,95 \pm 1,22\%$ -nak adódott. Megvizsgáltam az eltéréseket technikánként is. A tervezőrendszer és a Diamond közti átlagos eltérés és szórás:

- IMRT esetén:  $-0,93 \pm 1,11 \%$
- 3D-CRT esetén:  $-0,20 \pm 0,48 \%$
- Mini-tangenciális besugárzás esetén:  $-0,76 \pm 0,72 \%$
- Teljes emlő besugárzás esetén:  $-2,84 \pm 1,00 \%$

A nemzetközi szakirodalomban található kritérium szerint egy terv akkor adható le minden további vizsgálódás nélkül, ha az eredmények a független MU ellenőrzés során maximum 5%-kal térnek el. A fenti értékekből egyértelműen látszik, hogy a 3D-CRT tervek esetén a legkisebb az eltérés a tervek és a Diamond között. Továbbá a legrosszabb eredményt



a teljes emlő besugárzások esetén kapjuk, de még ebben az esetben is 5%-on belül marad az eltérés, amely még megfelel független MU ellenőrzés esetén.

## 5. Összefoglalás

A diplomamunkám során 8 APERT-es beteg besugárzási tervét készítettem el 4 különböző technikával. A dozimetriai paraméterek, a homogenitási és konformitási indexek elemzése után sikerült meghatároznom a besugárzási módszerek fő jellemzőit. Az IMRT tervek adják a legjobb céltérfogat ellátottságot. Ez derül ki a különböző indexek értékei alapján is. A céltérfogatot körülvevő azonos oldali emlő egészséges szövetállománya szintén ennél a technikánál kapja a legkisebb dózist. Az alacsony dózisokból azonban a védendő szervek többet kapnak, mint a többi technika esetén. Az ilyen alacsony dózisoknak egyértelműen kimutatható hatása nincs, ez jelenleg is egy erősen kutatott terület a sugárterápiában. A 3D-CRT technika a céltérfogat ellátottsága szempontjából megközelíti az IMRT eredményeit, azonban minden szempontból kicsit rosszabbak az értékei. Védendő szervek szempontjából sok esetben jobb eredményt ért el, mint az intenzitás modulált besugárzás. A PQI érték alapján bal oldali tumorok esetén a 3D-CRT egyenrangú opciót jelent az IMRT mellett. A mini-tangenciális besugárzások homogenitás és konformitás index értékei jelentősen gyengébbek voltak, mint az előbbi két módszer, a védendő szervek szempontjából azonban jó eredményeket ért el. Egyszerűség és kezeléshez szükséges idő szempontjából szintén sokkal jobb. A várakozásoknak megfelelően a teljes emlő besugárzási tervek érték el a legrosszabb eredményeket.

A homogenitás indexek közül az ICRU ajánlás szerinti HI értéket illetve az S-indexet érdemes használni. A kettő közül azonban elég az egyiket, hiszen értékeik közt erős korreláció van. A Pinnacle<sup>3</sup> tervezőrendszeren a statisztikai alapú S-index használata ajánlott, mert a számításához szükséges adatok kigyűjtése gyorsabb és egyszerűbb. A konformitás indexek közül a CN és COIN erősen korrelál egymással, mindegy melyiket használjuk teleterápiában, a CN számításához azonban kevesebb adat szükséges, így ez célszerűbb. A PQI kiszámításhoz sokkal több adat kell, ráadásul minden lokalizáció esetén ki kell dolgozni egy feltételrendszert, amit használni tudunk az egyes függvények számításakor. Amennyiben választanunk kell több alternatív terv közül, úgy érdemes kiszámolni értékét, mert sok szempontból vizsgálja a terv minőségét, és egy kvantitatív értéket kapunk mindegyik terv minőségéről. Természetesen nem váltja ki a tervek alapos vizsgálatát és összehasonlítását, de segítséget nyújt az objektív döntésben.

A PTW Diamond program munkám megkezdésekor még fejlesztés alatt állt, ezért a tesztelés folyamán számos hibát sikerült felfedezni és megoldani. Másfél év alatt a gyártóval

és programozókkal együttműködve a program alkalmassá vált a klinikai felhasználásra. Az általam készített APERT terveket ellenőriztem a Diamond-ban, és minden terv megfelelt az elvárásoknak. Ugyanakkor a diploma részeként kiépített szoftver segített rámutatni a tervezőrendszer hibáira és hiányosságaira. A diplomamunka több irányba is további kutatási lehetőségeket és célokat mutat:

- További betegek esetén is el kell készíteni legalább az IMRT és a 3D-CRT terveket, hogy a két technika közti különbségeket alaposabban tanulmányozni lehessen.
- Független MU ellenőrző szoftver alkalmazása a mindennapi használatban.
- A konformitás és homogenitás indexek bevezetés a mindennapi gyakorlatba a tervek minősítésére.
- Protokoll további pontosítása, fejlesztése IMRT tervek esetén.
- A PQI feltételrendszerének megteremtése a klinikai alkalmazáshoz.

## **6. Köszönetnyilvánítás**

Ezúton szeretnék köszönetet mondani mindazoknak, kik segítettek munkámat. Elsőként témavezetőmnek, dr. Pesznyák Csillának, aki szakmailag felügyelte diplomamunkámat, és mindvégig értékes tanácsokkal látott el.

Köszönet illeti dr. Major Tibort a munkám során nyújtott szakmai tanácsokért és dr. Kontra Gábort a mérések elvégzésében nyújtott segítségéért.

Szeretnék köszönetet mondani Prof. dr. Kásler Miklós főigazgató úrnak és Prof. dr. Polgár Csaba osztályvezető főorvos úrnak, hogy biztosították számomra a diplomamunka készítésének körülményeit.

Megköszönöm minden családtagomnak és barátomnak a diploma megírásához szükséges támogatást.

Köszönet illeti a Canberra Packard, a PTW Freiburg magyarországi képviselőjét ellátó céget, hogy rendelkezésemre bocsátották a Diamond szoftvercsomagot.

## 7. Rövidítések jegyzéke

**3D-CRT** – 3D-conformal radiotherapy – háromdimenziós konformális sugárterápia (NCCRT)

**APERT** – Akcelerált parciális emlőbesugárzás

**APBI** – Accelerated partial breast irradiation

**BED** – Biological equivalent dose – Biológiai ekvivalens dózis

**BEV** – Beam of eye view–Nyaláb irányú nézet

**CN** – Conformation number – konformitási szám

**CO** – Critical organ – Kritikus szerv

**COIN** – Conformal index – Konformitási index

**CT** – Computed tomography – Komputer tomográf

**CTV** – Clinical target volume – Klinikai céltérfogat

**DVH** – Dose-volume histogram – Dózis-térfogat hisztogram

**D<sub>xx</sub>** – A dózis, amit a térfogat xx százaléka kap

**GTV** – Gross tumor volume–Bruttó tumor térfogat

**HI** – Homogeneity index – Homogenitás index

**IAEA** – International Atomic Energy Agency – Nemzetközi Atomenergia Ügynökség – NAÜ

**ICRU** – International Commission on Radiation Units and Measurements

**IMRT** – Intensity modulated radiotherapy – Intenzitás modulált sugárterápia

**M** – Merit function–Jósági függvény

**MU** – Monitor unit – Monitor egység –ME

**NAÜ** – Nemzetközi Atomenergia Ügynökség – International Atomic Energy Agency – IAEA

**NCCRT** – non-coplanar conformal radiotherapy – non-koplanáris konformális sugárterápia (3D-CRT)

**OAR** – Organ at risk – Veszélyeztetett szerv / Védendő szerv

**OOI** – Országos Onkológiai Intézet – National Institute of Oncology

**PTV** – Planning target volume – Tervezési céltérfogat

**ROI** – Region of Interest – vizsgálat tárgyát képező terület

**SAD** – Source to axis distance – Fókusz izocenter távolság

**SSD** – Source to skin distance – Fókusz bőr távolság

**TMR** – Tissue maximum ratio – Szövet maximum arány

**TPR** – Tissue phantom ratio – Szövet fantom arány

**V<sub>xx</sub>** – az a térfogat, amely legalább xx dózist kap

## 8. Irodalomjegyzék

---

[1] Radiation Oncology Physics: A handbook for teachers and students, E. B. Podgorsak, Bécs, 2005

[2] K. Bratengeier, M. Guckenberger, J. Meyer, G. Müller, L. Pfreundner, F. Schwab, M. Flentje; A comparison between 2-Step IMRT and conventional IMRT planning, Radiotherapy and Oncology 84, 2007

[3] L. Jánváry, T. Major, Cs. Polgár, Akcelerált, parciális emlő besugárzás emlőmegtartó műtét után alacsony rizikójú invazív emlőrákban: 3D konformális radioterápia (3D-CRT) és intenzitás modulált radioterápia (IMRT). II. fázisú, prospektív vizsgálat. Budapest, 2006

[4] Technical Reports Series no. 430, International Atomic Energy Agency, Bécs, 2004

[5] Accelerated Partial Breast Irradiation: Techniques and Clinical Implementation, D. E. Wazer, D.W. Arthur, F. A. Vicini, Heidelberg, 2006

[6] Report No. 83, ICRU, Journal of the ICRU volume 10 No1, 2010. április

[7] M. Yoon, S. Y. Park, D Shin, S. B. Lee, H. R. Pyo, D. Y. Kim, K. H. Cho; A new homogeneity index based on statistical analysis of the dose-volume histogram, Applied Clinical Medical Physics, vol.8, no.2, 2007 tavasz

[8] L. Feuvret, G. Noël, J.-J. Mazon, P. Bey; Conformity Index: A review, Radiation Oncology Biology Physics, vol. 64, no.2, 2006

[9] van't Riet A., Mak A. C., Moerland M. A., et al. A conformation number to quantify the degree of conformality in brachytherapy and external beam irradiation: Application to the prostate. Radiation Oncology Biology Physics, 1997

[10] Lomax N. J., Scheib S. G., Quantifying the degree of conformity in radiosurgery treatment planning. Radiation Oncology Biology Physics, 2003

[11] Baltas D., Kolotas C., Geramani K., et al. A conformal index (COIN) to evaluate implant quality and dose specification in brachytherapy. Radiation Oncology Biology Physics, 1998

---

[12] L. H. T. Leung, M. W. K. Kan, A. C. K. Cheng, W. K. H. Wong, C. C. Yau; A new dose-volume-based Plan Quality Index for IMRT plan comparison; *Radiotherapy and Oncology* 85, 2007