

DIPLOMAMUNKA

Intenzitásmodulált és konformális besugárzási tervek dozimetriai összehasonlítása prosztata tumoros betegek kezelésében

Bencsik Barbara

Témavezető: Dr. Pesznyák Csilla
egyetemi docens
BME Nukleáris Technika Intézet
Nukleáris Technika Tanszék

BME
2016


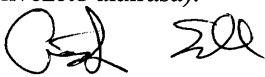
Diplomamunka feladat a Fizikus mesterképzési (MSc) szak hallgatói számára

A hallgató neve: Bencsik Barbara	szakiránya: orvosi fizika
A diplomamunkát gondozó (a záróvizsgát szervező) tanszék:	Nukleáris Technika Tanszék

A diplomamunka készítésének helye: Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Nukleáris Technikai Intézet	
A témavezető neve: Dr. Pesznyák Csilla	A konzulens neve:
– munkahelye: BME Nukleáris Technikai Intézet	(külső témavezető esetén kijelölt tanszéki munkatárs)
– beosztása: egyetemi docens	– beosztása:
– e-mail címe: pesznyak.csilla@reak.bme.hu	– e-mail címe:

A diplomamunka címe: Intenzitásmodulált és konformális besugárzási tervek dozimetriai összehasonlítása prosztatata tumoros betegek kezelésében	azonosítója: DM-2014-38
<p>A téma rövid leírása, a megoldandó legfontosabb feladatok felsorolása: Napjainkban legelterjedtebb a konformális terápia, mely segítségével a dóziseloszlást a háromdimenziós célterület alakjára lehet illeszteni amellet, hogy az ép szövetek sugárterhelése minimális maradjon. A klinikai gyakorlatban minőségi változást jelent a konformális besugárzáshoz képest az intenzitásmodulált besugárzás-tervezés (IMRT). Az IMRT során több mezőből történik a besugárzás, de ezen mezők intenzitáseloszlása nem egyenletes. Optimalizáló eljárások segítségével tetszőleges számú szegmens (al-mező) hozható létre, melyek biztosítják a kívánt dóziseloszlást. Ehhez inverz tervezési módszert használnak. Az Országos Onkológiai Intézetben a prosztatata daganatos betegek sugárterápiás terveinek nagy részét 2012 januárjától inverz tervezéssel készítik. A diplomamunka célja, hogy prosztatata daganatos betegek esetén vizsgálja a besugárzási terv minőségének a tervezési technikától való függését, valamint a tervek dozimetriai és sugárvédelmi elemzése. A besugárzási terveket a Philips Pinnacle3 v8.0m tervezőrendszerrel kell elkészíteni.</p> <p>A hallgató feladatai:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Intenzitásmodulált sugárterápia optimalizáló algoritmusainak megismerése, irodalomkutatás 2. Különböző prosztatata tumoros betegek sugárterápiás tervének elkészítése különböző besugárzási technikákkal 3. Dózis-terfogat hisztogram elemzése és különböző dozimetriai gyűjtése a céltérfogatról és a védendő szervekről 4. A tervek összehasonlítása a homogenitás és konformitás indexek segítségével 5. A különböző technikák elemzése dózisparaméterek és sugárvédelmi szempontok alapján 	

A feladat kiadásának időpontja: 2014. 02. 14.
--

Témavezető vagy tanszéki konzulens aláírása: 	A diplomamunka témakiírását jóváhagyom (tanszékvezető aláírása): 
---	--

Tartalom

Önállósági nyilatkozat	iii
1 Célkitűzés	1
2 Bevezetés	2
2.1 Ceruzanyaláb kernel	2
2.2 Varian Eclipse v11 tervezőrendszer.....	3
2.3 Philips Pinnacle v9.8 tervezőrendszer	7
3 Módszerek	10
3.1 Céltérfogatok és védendő szervek	10
3.2 Frakcionálási sémák.....	14
3.3 Tervezés	15
3.3.1 Technikák és mezőelrendezések.....	15
3.3.2 Optimalizálás – normál frakcionálási séma.....	20
3.3.3 Optimalizálás – szimultán integrált boost	22
3.4 Dozimetriai paraméterek és indexek.....	25
3.4.1 Homogenitás index.....	26
3.4.2 Konformitás szám.....	27
3.4.3 Normál szöveti dózisterhelés vizsgálata.....	28
4 Eredmények	30
4.1 Céltérfogatok ellátottsága	30
4.2 Védendő szervek.....	31
4.3 Indexek.....	33

4.4	Normál szöveti hengerek	35
5	Megbeszélés.....	39
6	Következtetés.....	44
7	Összefoglalás	45
8	Rövidítésjegyzék	46
9	Ábrajegyzék.....	48
10	Táblázatjegyzék	50
11	Irodalomjegyzék	52
	Köszönetnyilvánítás	54
	Melléklet: Egy beteg dozimetriai elemzéséhez szükséges adatok.....	55

Önállósági nyilatkozat

Alulírott **Bencsik Barbara** a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Fizikus MSc szakos hallgatója kijelentem, hogy ezt a diplomamunkát meg nem engedett segédeszközök nélkül, önállóan, a témavezető irányításával készítettem, és csak a megadott forrásokat használtam fel.

Minden olyan részt, melyet szó szerint, vagy azonos értelemben, de átfogalmazva más forrásból vettem, a forrás megadásával jelöltem.

Budapest, 2016. június 6.

aláírás

1 Célkitűzés

Magyarországon a prosztata (dűlmirigy) daganatok külső besugárzását legtöbbször háromdimenziós konformális (3D-CRT) technikával tervezzük és valósítjuk meg. Ezzel a módszerrel egyszerűbb térfogatok – mint például a prosztata és az ondóhólyag (vesicula seminalis) – megfelelően el lehet látni, hiszen ezek konvex, majdnem gömb alakú térfogatok. Magas kockázatú betegek esetén viszont a kismedencei nyirokrégiót is a célterületek közé kell sorolni. Ez utóbbi besugárzásához célravezetőbb valamely intenzitásmodulált sugárterápiás (IMRT) technikát alkalmazni. Az Országos Onkológiai Intézetben 2012 óta végeznek intenzitásmodulált kezeléseket a kismedencei régióban, 2014 óta pedig a forgóíves (RapidArc) technika is alkalmazható. Dolgozatom célja, hogy összehasonlítsam a különböző technikákkal készített, összesített kezelési terveket magas kockázatú prosztata daganatos betegek esetében. Ennek érdekében a dózis-térfogat hisztogram elemzése során dozimetriai paramétereket olvastam ki, majd a terv minőségére vonatkozó indexeket számoltam ki és hasonlítottam össze.

2 Bevezetés

A különböző gyártók tervezőrendszerei eltérő algoritmusokat alkalmaznak. A lineáris gyorsító targetéből kilépő fotonnyaláb számtalan kölcsönhatásban vesz részt, míg energiájának egy részét a kezelés során a betegben leadja. Ezek közül a tervezőrendszerek dózisszámító algoritmusai azokkal a folyamatokkal foglalkoznak, amelyek a beteg testén belül történnek. Három fő csoportba osztható egy Δm tömegű szövet által elnyelt dózis eredete: a legnagyobb részt az elsődleges elnyelt dózis adja, ami azon fotonok energiája, melyek direkt adják le energiájukat, kisebb mértékűek, de nem elhanyagolhatóak a beteg testében szóródott, illetve a gyorsító fejének szórásából származó fotonok Δm tömegben elnyelt energia hányadok [1].

2.1 Ceruzanyaláb kernel

A fotondózis-számító algoritmusok legelterjedtebb modellje a ceruzanyaláb-algoritmus, melyet az általam vizsgált mindkét tervezőrendszer is használ. A modell feltételezi, hogy bármely a betegbe belépő kollimált fotonnyaláb keskeny ceruzanyalábok összességéből áll. Mindegyik ceruzanyaláb a központi tengelye mentén ad le energiát, melynek mintája függ a belépő nyaláb intenzitásától és spektrumától. A ceruzanyaláb súlyozása a mezőformáló eszközöktől függ, IMRT technika esetén a modulációhoz igazodik.

Egy izolált ceruzanyaláb átmérője a fantomba való megérkezéskor akár infinitezimálisan kicsi is lehet. A fantom felszíne alatt a fotonok energiát adnak át a közegnek és az így kialakult dóziseloszlásnak jellegzetes, könnyecsepp alakja lesz. Ezt nevezzük ceruzanyaláb dóziskernelnek, ami megfelel a keskeny nyaláb dóziseloszlásnak a fantomban. Ezen eloszlás precíz meghatározása kísérleti módszerekkel túlságosan komplex feladat lenne, ezért a gyakorlatban Monte-Carlo-szimulációkból nyert adatok állnak a tervezőrendszerek rendelkezésére. A klinikai mező által okozott dózis kiszámításához minden voxelben össze kell adni az egyes ceruzanyalábok járulékát (szuperpozíció). Abban az esetben, ha egy homogén fantomról beszélünk és minden dóziskernel azonos, Fourier-transzformáció konvolúciót lehet alkalmazni, ami nagyban felgyorsítja a számolást. Valós betegekben viszont inhomogenitások vannak, vagyis különböző sűrűségű szövetekből állnak, ami a fotonelnyelésben és szórásban is jelentős különbségeket okoz. Az egyes dóziskernel mintája a CT-képekből nyert sűrűségadatok alapján módosítható: a minta szélesedik, ha a sűrűség csökken (pl. tüdőn halad keresztül a nyaláb) és szűkül, ha nagyobb sűrűségű

anyagba lép át (pl. csontba lépnek be a fotonok). A korrekciók elvégzése után szuperpozícióval határozzuk meg a korrigált ceruzanyaláboknak az egyes voxelekbe adott hozzájárulását. A tervezőrendszereket tekintve, minden gyártónak megvan a saját ceruzanyaláb-algoritmus, melyek kissé különböznek egymástól, viszont koncepciójuk megegyezik a fent leírtakkal [2].

2.2 Varian Eclipse v11 tervezőrendszer

Az inverz tervezés legfontosabb eszköze az optimalizáló algoritmus. A hat különböző besugárzási terv közül ötöt Varian Eclipse v11.0 tervezőrendszerrel készítettem, mely dokumentációja [3] alapján négy különböző optimalizáló algoritmussal rendelkezik:

- *Dose Volume Optimizer (DVO)*: előre meghatározott célkitűzések alapján, iteratív módon meghatározza az optimális mező alakot és intenzitást.
- *Plan Geometry Optimization (PGO)*: a felhasználó által előre megadott elvek alapján kiválasztja a terv legmegfelelőbb geometriai elrendezését. Működése a fenti DVO algoritmushoz hasonló és ugyanazokat a feltételeket használja.
- *Progressive Resolution Optimizer (PRO)*: a felhasználó által megadott dózistér fogat célkitűzések alapján RapidArc tervet készít.
- *Multi-Resolution Dose Calculation (MRDC)*: Lehetővé teszi a gyors dózisbecslést az előbbi három optimalizálás során, mellyel növeli az optimalizálás hatékonyságát.

A tervezés során a fenti négy közül a *Plan Geometry Optimization* lehetőségre nem volt szükségem, a mezőelrendezést minden esetben manuálisan adtam meg, így Sliding Window technikánál a beteg körül egyenletesen, 52°-onként helyeztem el, emiatt csak a másik három algoritmus működését részletezem.

A *Multi-Resolution Dose Calculation* lehetővé teszi a gyors dózisszámítást, ezáltal fontos részét képezi az optimalizálási folyamatnak. Ez egy olyan dózisszámító algoritmus, melyet az optimalizálás folyamatában (PGO, PRO, DVO) lehet felhasználni, ezzel is növelve annak hatékonyságát. Előnye, hogy elegendően gyors ahhoz, hogy minden egyes iterálás után kiszámítsa a dózist. Működése a szuperpozíció elvén alapszik, valamint Monte-Carlo-szimulációkból származó pontszórásfüggvényt használ fel. Az energiaspektrum szintén Monte-Carlo-szimulációkból származik és a nominális energia kiválasztásával lehet a megfelelő adathalmazt kijelölni. Ez a spektrum befolyásolja az elsődleges és a

pontszórásfüggvényeket is, melyek közül a primer komponens inhomogenitásokra is korrigált és intenzitásmodellje radiálisan szimmetrikus. Az algoritmus modellezi azokat az elektronokat is, melyek levegőben vagy a másodlagos kollimátorban keletkeztek a valódi fotonforrás és a beteg között. Az elektronkontaminációt a mélységfüggő intenzitásgörbe és a fluensfüggő elektronszórás alapján modellezték. Az algoritmus képes figyelembe venni a másodlagos fotonforrásokat, mint például a simító szűrőben (flattening filter) keletkezett sugárzást. Az előbbi görbék alakját és amplitúdóját, valamint a másodlagos források paramétereit az optimalizáló algoritmus konfigurálásánál lehet megadni.

A *Dose Volume Optimizer* a felhasználó által előre meghatározott célkitűzések és megszorítások alapján képes megfelelően konformális dóziseloszlást létrehozni a nyalábintenzitás modulációjának optimalizálása által. Az algoritmus a problémaminimalizálás elve alapján egy egyszerű vonal menti gradiens optimalizálást hajt végre. Első lépésben a fluens nulla, vagy az előző iterációs lépésben történt optimalizálás eredménye. Ebből kiindulva az optimalizáló minden iterációs lépésben módosítja a fluens és kiszámítja a dózist a módosítások után. Egy pont által elnyelt dózis kiértékelésekor az ide előírt célkitűzés és annak deriváltja adja a *cost function*-t. Ezt visszavetítve a fluensre, a *cost function* alakítja a dózisgradienst. Az optimalizálás következő lépése a gradienskeresési módszerből áll, mely két lépésre bontható. Az első lépésben kiválaszt egy gradiensirányt és hosszát, majd a következő lépésben kiértékeli a célkitűzéseket és megkeresi azok minimumát a gradiens menti vonalon és a kiválasztott hosszán. Adott iterációs lépésben az előző és az aktuális dózis eredmények különbsége alapján kerül kompenzálásra a dózis fluens.

Végül a *Progressive Resolution Optimizer RapidArc* terveket képes készíteni szintén az előre definiált célkitűzések alapján. Ez a technika dinamikus sokleveles kollimátort (DMLC) használ, valamint különböző dózisteljesítménnyel és gantry forgási sebességgel képes működni. Az algoritmus egy sor kontrollpontot generál, melyek meghatározzák a sokleveles kollimátor (MLC) pozícióját és MU/fok értékeket a gantry szög függvényében. Egy mező leadása előtt a gyorsítóra a kontrollpontok közötti relatív MU növekedést kell átküldeni, ami alapján az meg tudja határozni a modulációhoz szükséges dózisteljesítményt és gantry forgási sebességet. Tehát miután a tervezőrendszer kiszámította a dózist, megbecsüli a dózisteljesítmény és a gantry forgási sebességet is, viszont ezek csak közelítések, így a gyorsító nem használja fel őket a mezők leadásához. Az

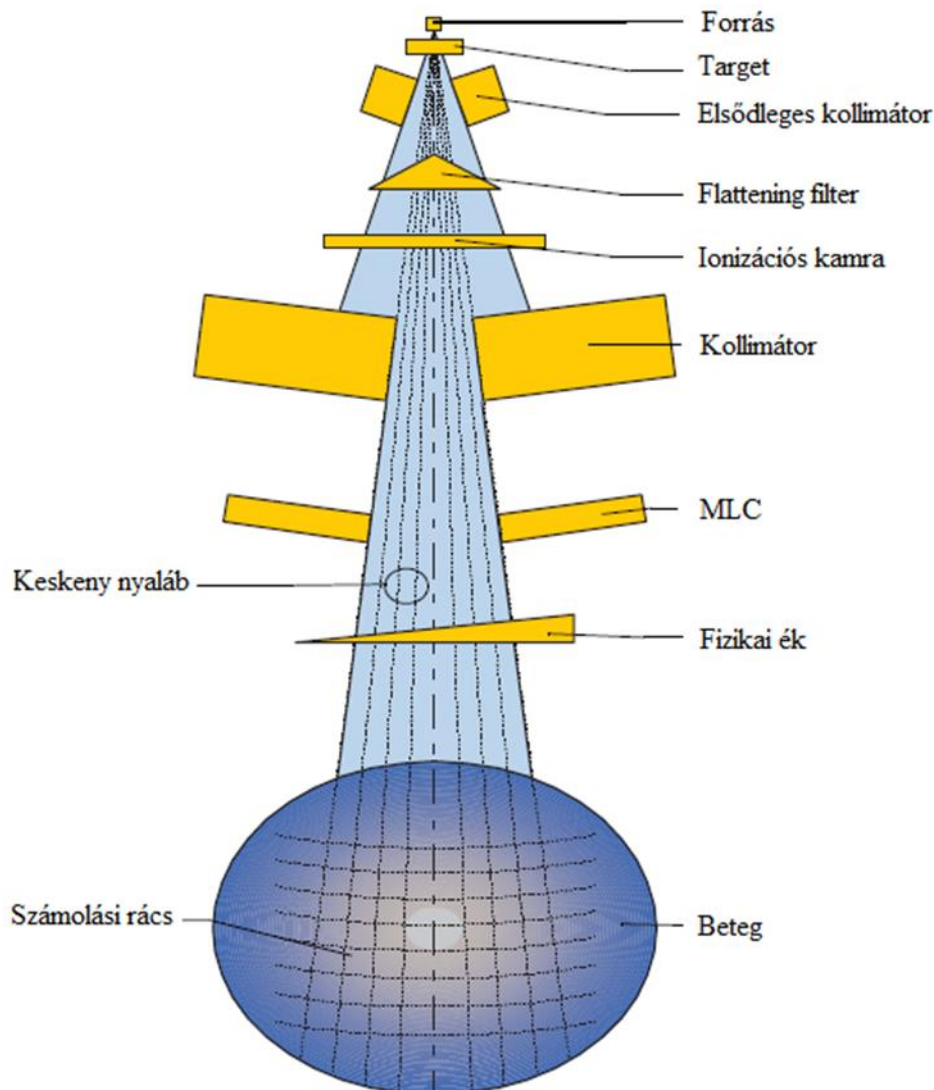
optimalizáláshoz használt célfüggvény magában foglalja a dózis-térfogat és egyéb – a felhasználó által megadott – előírásokat.

Az általam elérhető Eclipse rendszer anizotróp analitikus algoritmussal (AAA) számítja ki az elnyelt dózist. A számolás térbeli felbontása 1 mm és 5 mm között szabadon választható, viszont a használati utasítás figyelmeztetése szerint 2 mm alatt jelentősen megnövekszik a számolás memóriaigénye. A CT-képekre merőleges tengely mentén a számolás pontos helyét a CT-szeletvastagsága határozza meg és ennek függvényében alakul a számolás felbontása is. A felhasználó szabadon dönthet a heterogenitás korrekció használatáról is. Bekapcsolt állapotban a számításnál az algoritmus figyelembe veszi a testen belüli heterogenitásokat, ellenkező esetben pedig egy homogén vízfantommal számol.

Annak érdekében, hogy a valóságnak megfelelő fotonnyalábokkal lehessen számolni, Monte-Carlo-szimulációiból felállított, pontosan parametrizált modellt állítottak fel a gyorsító sugárzási kimenetére vonatkozóan. A széles klinikai nyalábokat véges számú ceruzanyalábokra osztották, melyek mérete a számolási felbontás függvénye (1. ábra). A modell több fotonforrást tartalmaz, melyek közül legfontosabb a target síkjában elhelyezkedő pontforrás. A valóságban az elsődleges forrás véges mérettel rendelkezik, amit a modell az effektív target mérettel vesz figyelembe. A primer nyaláb simító szűrőn történő áthaladása utáni nyalábfelkeményedés szintén a modell része. A másodlagos fotonforrás a simító szűrő alsó síkjában Gauss görbével modellezett. Mivel a másodlagos forrás közelebb helyezkedik el a beteghez, sokkal jobban divergál, mint az elsődleges forrásból származó nyaláb és így az ebből származó elnyelt dózis a betegben a primer nyalábon kívül jelentős. A dózisszámoló algoritmusnak szüksége van még az elsődleges fotonok energiaspektrumára is, amit ebben az esetben Monte-Carlo-szimulációkból nyertek. Másik fontos tényező a nyaláb átlagenergiája a központi szimmetriatengelytől számított távolság függvényében. A forrásmodell képes meghatározni ezt a függvényt az átlagenergia-görbe és a felhasználó által megadott simító szűrő alapján. A fotonnyaláb intenzitása kissé változik a mezőben, amit az intenzitásgörbe paraméter segítségével vesz figyelembe a szoftver.

A folyamat következő lépése a dózisszámolás, ami a fent részletezett ceruzanyaláb algoritmussal történik [2.1 fejezet]. A teljes klinikai nyaláb, mely a betegbe belép véges

méretű keskeny nyalábokra osztható, melyek mindegyike egy-egy monoenergiás szórási kernelnek felel meg.



1. ábra Modell a lineáris gyorsító fejéből kijövő széles nyaláb keskeny nyalábokra való felosztására [3]

Ez a szórási kernel határozza meg a fantomszórási effektusokat a különböző nyalábminőségekre. A keskeny nyalábok térbeli helyzetét a beteg és a nyaláb saját koordináta-rendszerében is meghatározza az algoritmus. A nyalábok szélessége az izocenter síkjában az előre beállított számolási rács szélességéhez alkalmazkodnak. Az AAA feltételezi, hogy a foton- és elektronszórásból származó dózis két fő irányból, laterális és mélységi szórásból származnak. A számolási sík laterálisan görbült, mivel a gömbi koordináta-rendszerben való számolás egységesebb modellt állít fel a széles nyalábok esetén is. Térfogati dóziseloszlás számolás érdekében a beteg egy 3D voxel mátrixra van felosztva, melynek felbontása a számolási felbontással korrelál. A voxel

mátrix geometriája divergens, alkalmazkodik a nyaláb koordináta-rendszeréhez. Az AAA-nak már ismert korlátja, hogy 18 MV energián bizonyos statikus MLC alakok esetén alulbecsüli a dózist. 3 cm mélységben, ez a hiba a lokális dózis 3%-át érheti el. Továbbá, 6 MV energián 20 cm-nél mélyebb vastagságban történik dózis alulbecslés [3].

2.3 Philips Pinnacle v9.8 tervezőrendszer

Annak érdekében, hogy a szimultán integrált boost (SIB) technikát különböző mezőelrendezésekkel tudjam összehasonlítani, Philips Pinnacle tervezőrendszerrel is elkészítettem a vizsgált betegekre 1-1 tervet. Ebben az esetben csak Step-and-Shoot technikára volt lehetőségem és a klasszikus, protokollban előírt mezőelrendezést használtam, 52°-ként egyenletesen a beteg körül. A tervezőrendszer dózisszámító algoritmusai közül adaptív konvolúciós (ADAC) algoritmust használtam, viszont itt is ceruzanyaláb modell alapján történik a számolás, így a fent leírt összefoglalás itt is érvényes [2.1 fejezet].

A rendszer inverz tervezési folyamata a következő lépésekből áll:

- kontrollpontok és mezők meghatározása
- előírások meghatározása (célkitűzések, megszorítások)
- optimalizálási paraméterek beállítása
- az ideális kezdeti sűrűségmátrix (ODM) konvertálása az MLC kontrollpont-csoporthoz az összes nyaláb esetén
- dóziseloszlás végleges kiszámítása.

Az optimalizálást végző *direct machine parameter optimization* (DMPO) algoritmus lépései az intenzitásmoduláció, konverzió, majd az MLC helyzetének és a szegmensek súlyozásának optimalizálása. Az algoritmus a sugárnyaláb dinamikus tulajdonságainak leírásához kontrollpontokat használ. Ez egy általános fogalom a sugárnyalábnak a kezelés alatti bármilyen módosulásának meghatározására, paraméterei a gantry, kollimátor és asztal szöge, MLC lemezek helyzete, ékszűrők állapota és a MU/súlyozások. A szegmens egy olyan kontrollpont, amely csak az MLC helyzetének, a kollimátor állásának és az MU/súlyozás változását teszi lehetővé a besugárzás leadása alatt.

Az optimalizálás kezdeti sűrűségmátrixa valamely, a sugárnyalábra merőleges sík, amely a modulált sugárnyaláb relatív intenzitását jelzi a nyílt mező intenzitásához képest. A

sugárnyaláb beérkező intenzitását a rendszer felszorozza a kezdeti sűrűségmátrix megfelelő értékével és így a szoftver két különböző ODM-et hoz létre. Az ideális ODM az optimalizálás során jön létre, míg a leadható ODM pedig a konvertált sugárnyalábnak a kontrollpontokon vagy egy kompenzátoron keresztül leadott valós átviteli értékeit jelenti. A szoftver konverziós algoritmusok segítségével alakítja át az ideális ODM-et leadhatóvá. Mivel a dózisszámításhoz adaptív konvolúciót (ADAC) használtam, így a rendszer már optimalizálás közben elmentette a kontrollpontok dóziséit. Az optimalizálási algoritmus a négyzetes célfüggvény minimalizálására törekszik és az általunk megadott dózis és dózistérfogot célkitűzésekből áll, melyek tartalmazhatnak lineáris és nem lineáris megszorításokat is.

A rendszer algoritmusai Step-and-Shoot IMRT esetén egy konverter segítségével alakítja át az egyes sugárnyalábok ODM-jét egy sor MLC kontrollponttá. Ez két független algoritmust alkalmaz, egy klaszterező és egy szegmenskivonási algoritmust. A klaszterező algoritmus a kvázi-folyamatos eloszlású kezdeti sűrűségekkel rendelkező ODM-et átalakítja klaszterezetté, amely csak viszonylag kevés számú kezdeti sűrűséget tartalmaz (általában kb. ötöt). A klaszterek száma határozza meg, hogy a leadandó dózis milyen pontos lesz, mennyire fog hasonlítani az optimalizálásban létrehozott eloszláshoz. Ezek után többfajta szegmenskivonási algoritmus is használható, melyek elméletileg veszteségmentesek, ellentétben a klaszterező algoritmussal. Ez azt jelenti, hogy a szegmensek formáinak a nekik megfelelő intenzitással súlyozott összege általában pontosan megegyezik a klaszterezett ODM-el. Az ideális ODM MLC kontrollpontokká alakításakor a szoftver figyelembe veszi a valós készülék MLC megszorításait valamint a fej okozta szóródás különbségeit.

A Philips Pinnacle tervezőrendszer Step-and-Shoot konvertere a *K means clustering*. Lényege, hogy az algoritmus felosztja az ideális ODM-eket kisebb, egyenlő kezdeti sűrűségű csoportokba és megtalálja azokat az optimális, nem egyenletesen elhelyezkedő sűrűségértékeket, melyeket alkalmazni kell a klaszterezett ODM-ben, ahhoz hogy minimálisra csökkentse az ideális és a klaszterezett ODM közötti különbség négyzetes közepét (RMS). Ez a konverter rekurzív algoritmus segítségével vonja ki a leadható szegmensalakokat. A klaszterezett ODM mindegyik szintje egyedileg kerül feldolgozásra a szegmensek formáinak és intenzitásainak létrehozásánál. Az összes szegmens kivonása után a szoftver mindegyik szegmenst ellenőrzi és az azonos formájúak intenzitásai

összeadódnak, illetve az azonos intenzitású és összesítve leadható formát eredményező szegmensek formái is összeadódnak.

A tervezőrendszer ceruzanyaláb dózisszámító algoritmusá előre kiszámított értékű, monoenergiás, egyenként 5 mm x 5 mm-es becsapódási energiasűrűség pixelnek megfelelő keskenysugár-kernelek sorozatával dolgozik. A kernelek egy sík vízfantomra vetített dózisnak felelnek meg, és a fókuszbőr távolság (SSD), a mélység, az azimutszög, és a sugár függvényei. A monoenergiás kernelek összeadásra kerülnek az alkalmazott készülék spektrumának megfelelően és ezekből jön létre az a polienergiás kernel, amit a szoftver a dózisszámításhoz használ. A rendszer a dózis rács minden egyes voxelénél összegzi a ceruzanyalábok hozzájárulását és ennek alapján kerül meghatározásra a leadott dózis. Az egyes kernelek hozzájárulását a rendszer az SSD, a sűrűség szerint arányosított mélység, az azimutszög és a sugárirányú távolság alapján interpolálja. Az algoritmus tehát figyelembe veszi a sugárnyaláb elsődleges irányában előforduló heterogenitásokat, a másodlagos szóródást viszont homogénnek tekinti [4].

3 Módszerek

3.1 Céltérfogatok és védendő szervek

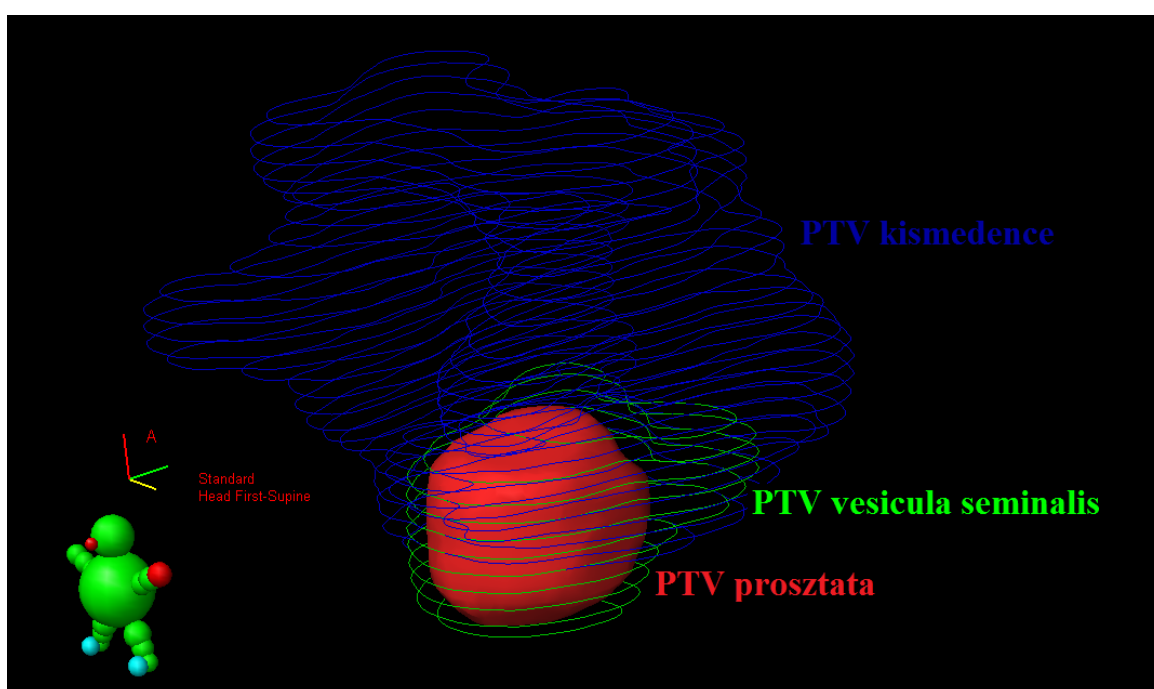
A prosztatata daganatos megbetegedése prognózistól függően három kockázati csoportba osztható. A betegség legfontosabb prognosztikai faktorai a stádium, a kiindulási prosztataspecifikus antigén (PSA) érték és a Gleason score (GS). A stádium a daganat anatómiai kiterjedése szerint osztályoz. A PSA szinte kizárólag a prosztatában termelődik és alkalmas a prosztatata daganat szűrésére, kockázati csoportokba való besorolására és kezelés utáni követésére. Normál értéke 0-4 ng/ml, daganatos burjánzáskor vérszintértéke emelkedik és összefügg a stádiummal. A Gleason score 6-10 között minősít és a szövettani vizsgálat eredményeként állapítják meg [5]. A stádium megállapítását követően a betegek kezelése műtéttel, vagy sugárterápiával lehetséges. Az egyes kockázati csoportok szerinti sugárterápiás kezelési lehetőségeket az 1. táblázatban foglaltam össze. Azonos oszlopban lévő cellák egymás alternatíváit képző kezeléseket jelentenek, melyek közül a több klinikai szempontot figyelembe vevő kezelőorvos választ.

1. táblázat Prostatata sugárterápiás kezelésének lehetőségei kockázati csoportok szerint
(Országos Onkológiai Intézet Sugárterápiás Centrumának kezelési protokollja)

kismed: kismedencei nyirokcsomó-régió; pvs: vesicula seminalis; pros: prostatata; PTV: tervezési céltérfogat

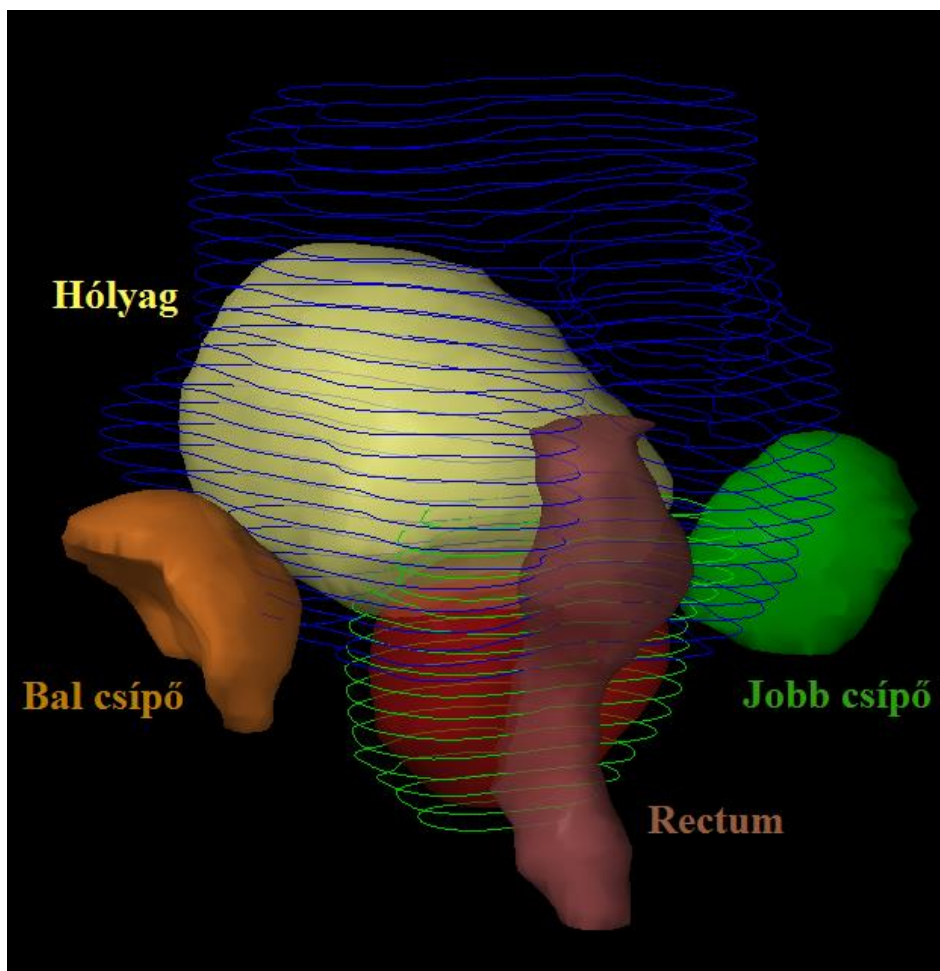
	Alacsony <i>PTV pros</i>	Közepes <i>PTV pvs + PTV pros</i>		Magas <i>PTV kismed + PTV pvs + PTV pros</i>	
		szelektált (GS 3+4, PSA < 15)	nem szelektált	nincs kóros nyirokcsomó	van kóros nyirokcsomó
Teleterápia	74 Gy összdózis (2 Gy/fr)	60 Gy + 18 Gy összdózis (2 Gy /fr)	60 Gy + 18 Gy összdózis (2 Gy /fr)	44 Gy + 16 Gy + 18 Gy összdózis (39 frakció)	46 Gy + 14 Gy + 18 Gy összdózis (39 frakció)
	57,5 Gy összdózis (2,5 Gy/fr)	SIB 57,4 Gy /70 Gy összdózis (28 frakció)	SIB 57,4 Gy /70 Gy összdózis (28 frakció)	SIB 50,4 Gy /57,4 Gy/70 Gy összdózis (28 frakció)	44 Gy + 10 Gy + 6 Gy + 18 Gy összdózis (39 frakció) (PTV kismed + [PTV pvs + kóros nyirokcsomó] + PTV pvs + PTV pros)
					SIB 50,4 Gy /57,4 Gy/70 Gy összdózis (28 frakció)
Kombinált			60 Gy (PTV pvs) + 1 x 10 Gy HDR (PTV pros)	44 Gy + 16 Gy (PTV kismed + PTV pvs) + 1 x 10 Gy HDR (PTV pros)	
			50 Gy (PTV pvs) + 2 x 10 Gy HDR (PTV pros)	44 Gy + 6 Gy (PTV kismed + PTV pvs) + 2 x 10 Gy HDR (PTV pros)	
Brachyterápia (prostatata)	seed kezelés (145 Gy LDR)	seed kezelés (145 Gy LDR)			
	egyszeri 1 x 19 Gy HDR	egyszeri 1 x 19 Gy HDR			

Diplomamunkámban olyan magas kockázatú betegeket választottam ki, akik nem voltak alkalmasak brachyterápiás kezelésre vagy elutasították azt, így kizárólag külső sugárterápiás kezelésben részesültek. A céltérfogat a kismedencei nyirokcsomó-régiók, a vesicula seminalis és a prosztata volt. Összefoglalva, az általam kiválasztott betegek hagyományos frakcionálással (2 Gy/nap) összesen 44 Gy, 60 Gy és 78 Gy összdózist, vagy szimultán integrált boost technikával 50,4 Gy/1,8 Gy, 57,4 Gy/2,05 Gy és 70 Gy/2,5 Gy összdózist kaptak a kismedence, vesicula seminalis és a prosztata területére, ebben a sorrendben (2. ábra). A lokalizációnak megfelelő védendő szervek a végbél (rectum), a hólyag és a mindkét oldali csípő (3. ábra) [6].



2. ábra Céltérfogatok. PTV kismedence: kismedencei nyirokcsomó-régió; PTV vesicula seminalis; PTV prosztata

A beteg kezelés alatti és utáni életminősége szempontjából nélkülözhetetlen a korai és kései mellékhatások mérlegelése. Ebben a lokalizációban a korai mellékhatások többsége reverzibilis és legtöbbször csak közepesen súlyos. Ilyen lehet bármilyen gasztrointesztinális mellékhatás, mint például hasmenés, hányás és étvágytalanság, valamint a vékony- és vastagbélgyulladás. Későinek nevezünk egy mellékhatást, amely a kezelés megkezdése után három hónapnál később jelentkezik. Ezek közül a legfontosabb a rectum vérzése vagy gyulladása, melynek súlyossága függ attól, hogy a rectum térfogatának hány százaléka és mekkora dózist kapott a kezelés során.



3. ábra Védendő szervek: rectum, hólyag, bal és jobb csípő

Hólyag tekintetében 65 Gy-nél nagyobb dózis leadása esetén 5 évvel a besugárzást követően 3% eséllyel fordulhat elő inkontinencia illetve 5-7% eséllyel lehet a húgycsőnek traumás elváltozása, hegesedése [7]. A *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) ajánlása alapján az 2. táblázatban foglaltam össze a teleterápiás kezelések esetében betartandó dóziskorlátokat [8].

2. táblázat Védendő szervek teleterápiás dóziskorlátai 2 Gy frakciódózis esetén

Védendő szerv	Dózismegszorítás
Rectum	$V_{50\text{ Gy}} \leq 50\%$ $V_{70\text{ Gy}} \leq 20\%$
Hólyag	$V_{50\text{ Gy}} \leq 60\%$ $V_{70\text{ Gy}} \leq 35\%$
Csípők	$V_{50\text{ Gy}} \leq 10\%$

3.2 Frakcionálási sémák

A lokalizált prosztaták kezelését tekintve egyre több bizonyíték van arra, hogy a dóziseszkaláció kedvező eredményeket adhat, mivel a prosztatata daganatok sugárbiológiai tulajdonságai eltérnek más daganatokétól. A sugárbiológiai érzékenységet az α/β aránnyal lehet megadni, amely a szokásostól eltérően a prosztatánál nagyon alacsony így a hipofrakcionált sugárterápiának abszolút indikációja lehet [7]. Értékét illetően még a szakirodalomban sincs konszenzus, viszont a legvalószínűbb és a leginkább használt érték 1,5 Gy. Ez azt jelenti, hogy a prosztatata tumor sugárzásra adott válasza sokkal inkább hasonlít a kései mellékhatásokban érdekelt normál szövetekére így a 2 Gy-nél magasabb frakciódózis a daganatsejtek fokozott pusztulását fogja kiváltani. Az utóbbi 15 év publikációiban több randomizált vizsgálat is történt, melyben a dóziseszkaláció hatását vizsgálták a biokémiai relapszus mentes túlélés (bRFS) és a védendő szervek toxicitása tekintetében [9], [10], [11], [12], [13]. Magasabb előírt dózis esetén természetesen számításba kell venni a kezelési idő ebből fakadó növekedését, valamint a hosszabb gépidő hatásait is. Ezen kérdések megoldása lehet az úgynevezett hipofrakcionált sugárterápia (HFRT), mely alapján rövidebb teljes kezelési idő alatt megnövelt sugárbiológiailag ekvivalens dózist adunk le a céltérfogatokra. A szakirodalomban eddig még nincs egységes vélemény a legmegfelelőbb frakciódózisról, azonban 3 Gy lehet az intervallum felső határa. Ezek alapján tehát a fenti kezelési séma alternatívája lehet a szimultán integrált boost technika, mely egy olyan hipofrakcionált sugárterápia, melyben az elektív és a boost céltérfogatok kezelése egyszerre történik. Az Országos Onkológiai Intézet által használt protokoll szerint összesen 28 frakcióban adunk le a normál frakcionálással biológiailag ekvivalens dózist. A technikaválasztásban sincs egyelőre egységes vélemény, de természetesen SIB csak valamilyen intenzitásmodulált besugárzási technikával valósítható csak meg.

Az Intézetben használt SIB protokoll szerint 50,4 Gy, 57,4 Gy és 70 Gy-t szükséges leadni a kismedence, vesicula seminalis és prosztatata területére, hogy biológiailag ekvivalens dózist (BED) közöljünk, ami 1,8 Gy, 2,05 Gy és 2,5 Gy frakciódózist jelent a felsorolt céltérfogatoknak. A sugárbiológiai számolásokat az 1. egyenlet alapján végeztük el, ahol D az összdózist, d a frakciódózist jelenti, α/β pedig 1,5 Gy a prosztatára és a vesicula seminalisra, valamint 10 Gy a kismedencei céltérfogatra. Az általam kiválasztott betegek mindegyike alkalmas volt szimultán integrált boost kezelésre.

$$BED = D \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right] \quad (1)$$

A megváltozott frakciódózis viszont hatással van a védendő szervek toleranciájára is. Ez azt jelenti, hogy az 2. táblázat helyett a 3. táblázatban szereplő dózismegszorítások lesznek érvényesek. Eben az esetben is a (1) egyenletet használtuk a dózismegszorítások kiszámítására. Az α/β érték minden védendő szervre 3 Gy [7].

3. táblázat Védendő szervek dóziskorlátai szimultán integrált boost technika esetén

Védendő szerv	Dózismegszorítás
Rectum	$V_{45,45 \text{ Gy}} \leq 50\%$ $V_{63,63 \text{ Gy}} \leq 20\%$
Hólyag	$V_{45,45 \text{ Gy}} \leq 60\%$ $V_{63,63 \text{ Gy}} \leq 35\%$
Csípők	$V_{45,45 \text{ Gy}} \leq 10\%$

3.3 Tervezés

3.3.1 Technikák és mezőelrendezések

A besugárzási tervek elkészítéséhez két különböző tervezőrendszert, Philips Pinnacle-t és Varian Eclipse-t használtam. Mivel két különböző gyártó termékeiről van szó, a két rendszer megoldásai is különbözőek voltak az inverz tervezés megvalósítását tekintve [2. fejezet]. Az előbbi rendszert Step-and-Shoot IMRT tervek készítésére alkalmas. Diplomamunkámban Pinnacle tervezőrendszerrel Siemens Artiste gyorsítóra készültek a tervek. A gyorsító néhány technikai paramétere a 4. táblázatban található.

A tervezés nagyobb része Varian Eclipse rendszeren történt. 2014 óta rendelkezik az Intézet egy Varian TrueBeam gyorsítóval, mely lehetővé tesz olyan korszerű technikák alkalmazását is, mint a forgóíves besugárzás (RapidArc). Ezt tükrözi a készülék mechanikai specifikációja is (5. táblázat).

4. táblázat Siemens Artiste gyorsító technikai adatai

Gantry forgási sebesség	6 °/s
MLC lemezek száma	160
MLC lemez szélesség	5 mm
MLC lemez vastagság	95 mm
Maximális lemez közti átfújás	3 %
Maximális kollimátor sebesség	4 cm/s

5. táblázat Varian TrueBeam gyorsító mechanikai specifikációja [3]

Gantry és kollimátor izocenter pontosság	$\leq 0,5$ mm sugarú
Gantry, kollimátor és asztal izocenter pontosság	$\leq 0,75$ mm sugarú
Gantry forgási pontosság	$\leq 0,3^\circ$
Gantry forgási tartomány	$\pm 185^\circ$ függőlegestől
Gantry forgási sebesség	0-1 RPM között változtatható
MLC-k száma	120
MLC-szélesség a középső 20cm-en	5 mm
MLC-szélesség 20cm-nél távolabb	10 mm
MLC-pozíció pontosság (a kollimátor tengelyéhez képest)	± 1 mm
MLC-pozíció reprodukálhatóság (a kollimátor tengelyéhez képest)	$\pm 0,5$ mm
Maximális IMRT mezőméret	39,7 cm x 40 cm
Átlagos MLC-transzmisszió	$< 2\%$
Maximális MLC-k közti átfújás	$< 3\%$
Maximális MLC-sebesség	0 - 2,5 cm/s

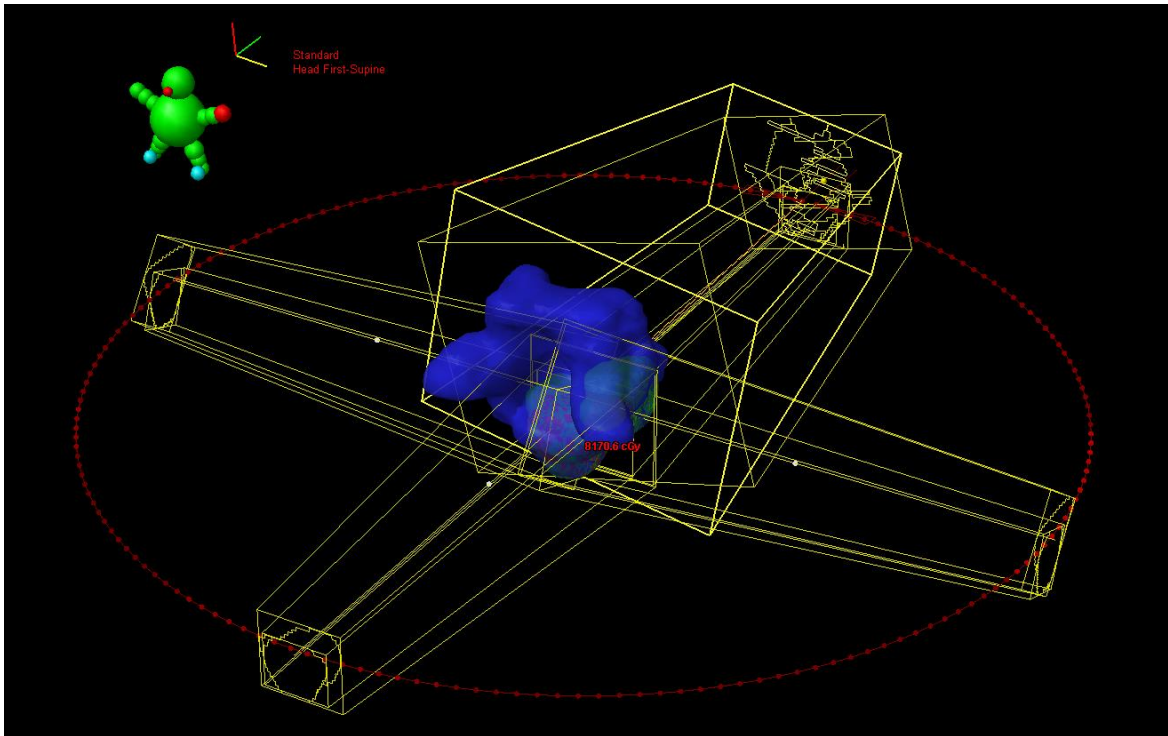
Az 6. táblázat összefoglalja az elkészült tervek alkalmazott technikáit. Normál frakcionálási sémánál mindhárom céltérfogatra külön-külön készítettem besugárzási tervet,

majd ezekből egy összesített tervet. Dozimetriai elemzést az összesített tervek végeztem, hiszen így kaptam klinikailag releváns információt. A vesicula seminalis és prosztata besugárzási technikája egy összesített tervben mindig ugyanaz volt. A technikákat a céltérfogatok bonyolultságának megfelelően választottam ki. Mivel a kismedence mindig konkáv térfogat, csak IMRT-t használhattam. A másik két térfogat egy relatív kicsi, konvex alakzat, melyet megfelelően el lehet látni kevés mezővel is. Emiatt ebben az esetben RapidArc-ot nem használtam. Az izocentert lehetőség szerint az aktuális céltérfogat tömegközéppontjában jelöltem ki. Emellett viszont fontos szempont volt, hogy klinikailag is megfelelő helyen legyenek az izocenterek, hiszen valóságban is leadható terveket készítettem. Ennek okán a prosztata és a vesicula seminalis izocentre mindig megegyezett, és ehhez képest csak longitudinális irányban volt eltolva a kismedence izocentre.

6. táblázat Besugárzási tervek jelölése és technikái

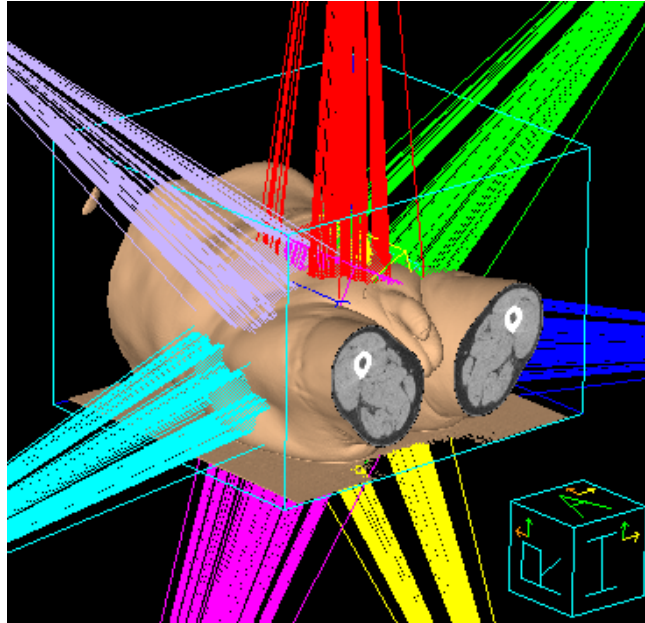
Tervek	Céltérfogatok		
	kismedence	vesicula seminalis	prosztata
ARC+BOX	RapidArc	3D-CRT	3D-CRT
SW+BOX	Sliding Window	3D-CRT	3D-CRT
ARC+SW	RapidArc	Sliding Window	Sliding Window
SW	Sliding Window		
SIB	RapidArc		
SIB Pinnacle	Step-and-Shoot		

A legegyszerűbb modern 3D besugárzási technika a konformális besugárzás (**3D-CRT**). Ebben az esetben 4 mezőt helyezünk el a beteg körül egyenletesen és *forward* módon, megfelelő súlyozással elérjük azt, hogy a kialakult dóziseloszlás konformálisan vegye körbe a céltérfogatot. Olyan konvex térfogatoknál, mint a pvs vagy a prosztata, ez a megoldás is elegendő lehet az eredményes kezeléshez. Itt minden mezőnél 18 MV energiát alkalmaztam, mely az Intézeti protokoll kismedencei besugárzásnál. Éket, vagy egyéb mezőmódosító eszközt nem kellett használnom. A mezők elhelyezése a 4. ábrán látható ARC+Box összesített tervben.



4. ábra ARC+Box mezőelrendezés

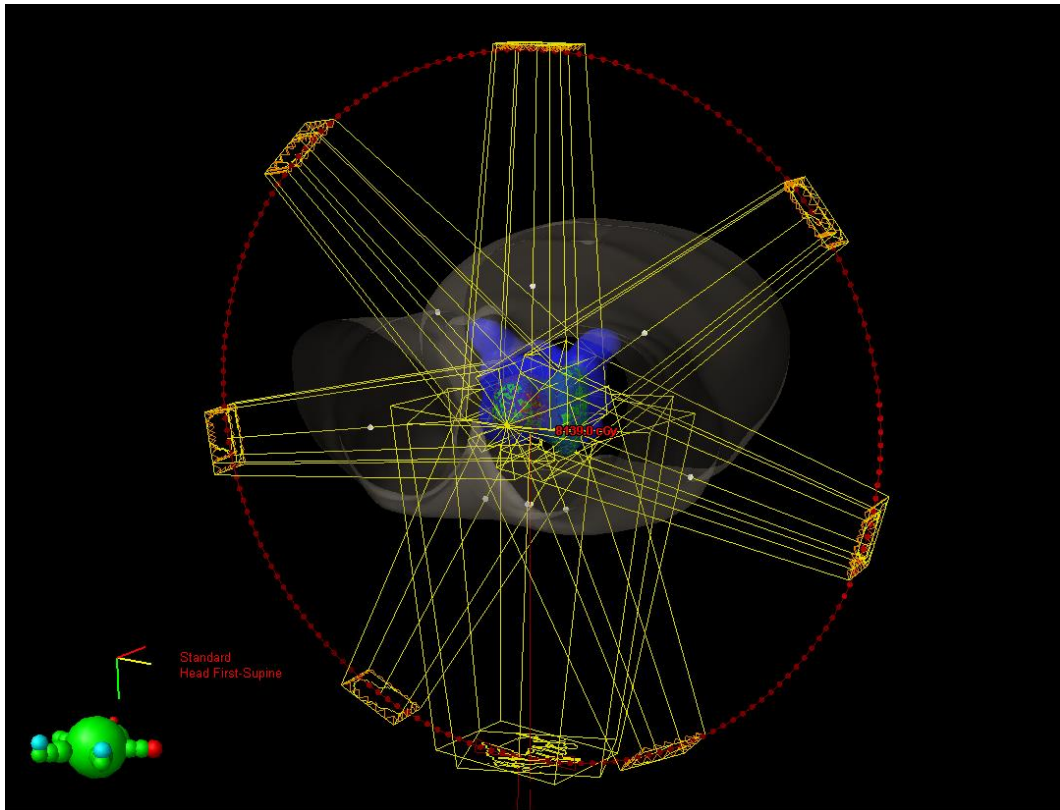
Pinnacle tervezőrendszeren az IMRT technikák közül csak **Step-and-Shoot** valósítható meg. Lényege, hogy az előre definiált gantry állásokban az optimalizálás során létrehozott mezőalakokat MLC-vel kialakítja a gyorsító, majd elindítja a besugárzást. Mikor az adott mezőben leadta a megfelelő számú MU-t, a sugárzás leáll és az MLC felveszi a következő almező alakját, majd újra indul a sugárzás. Mikor a gyorsító egy adott gantry állás összes almezőjének MU-ét leadta, a sugárzás ismét leáll, a gantry elforog a következő állásba, az MLC felveszi a következő almező alakját és újraindul a besugárzás. A 3D konformális besugárzással ellentétben a tervezés itt már csak inverz módon valósítható meg. A céltérfogatok kontúrozása után létre kell hozni a mezőket úgy, hogy számuk általában 5 és 9 közé essen, és a beteg körül egyenletesen legyenek elosztva. Definiálandó továbbá a mezők iránya és a nyálábok energiája is. Az általam készített tervek esetén 7 mezőt használtam (5. ábra), a mezők 0° -tól 312° -ig 52° -onként helyezkedtek el a beteg körül. Siemens Artiste gyorsítón 6 MV vagy 18 MV fotonenergia választható, ezért a tudományos gyakorlathoz igazodva az előbbit alkalmaztam, így is csökkentve a 10 MV feletti energiákon keletkező neutronsugárzás miatti másodlagos tumor kialakulásának esélyét.



5. ábra Step-and-Shoot tervek mezőelrendezése

A fenténél bonyolultabb technikai megoldást igényel a **Sliding Window** IMRT. Ebben az esetben egy adott gantry állásban az MLC folyamatosan mozogva veszi fel a tervezőrendszer által kiszámolt mezőalakokat, miközben a sugárzás is folyamatos. Mikor egy gantry állás összes MU-ét leadta, a sugárzás leáll, a gantry tovább forog a következő állásba és kezdődik a folyamat előlről. Ezt a technikát csak a TrueBeam gyorsítón lehet kivitelezni, ahol 6 MV, illetve 10 MV fotonenergiák is rendelkezésre állnak. A kismedencei régió anatómiáját figyelembe véve, ennél a gyorsítónál az összes IMRT technikát az utóbbi energián terveztem meg. A mezőelrendezés itt is ugyanaz volt, mint a Step-and-Shoot technikánál (6. ábra).

Forgóíves besugárzást (**RapidArc**) csak kismedencei céltérfogatnál, illetve SIB technikánál alkalmaztam a céltérfogat geometriája és bonyolultsága miatt. Ez egy olyan modern technika, amelyben nem csak az MLC, de a gantry is mozog besugárzás közben. RapidArc technikánál mindig két teljes ívet használtam, melyekben a kollimátor állása a nemzetközi ajánlásnak megfelelően 30° volt és ellentétes irányú volt [13]. Ez a módszer az MLC-k közti átfújás (interleaf leakage) csökkentésére használható. Az első ív az óramutató járásával megegyezően 181° - 179° között mozgott, a második pedig ezzel ellentétesen 179° - 181° között.



6. ábra ARC+SW mezőelrendezés

3.3.2 Optimalizálás – normál frakcionálási séma

Az optimalizálás feltételeinek meghatározása a legfontosabb és egyben legbonyolultabb feladat. Ehhez célkitűzéseket kell előírni, melyek arra szolgálnak, hogy a tervezőrendszer a lehető legjobban próbálja meg elérni a kívánt dóziseloszlásokat. Ezeket relatív súlyokkal kell ellátni, ami megadja az egymáshoz viszonyított fontosságukat. Tervezés előtt saját protokollt állítottam fel, mely jó alapul szolgált az optimalizálás elindításához, holott természetesen nem lehet olyan protokollt elkészíteni, ami minden esetre egyből a legkedvezőbb dóziseloszlást eredményezi. A védendő szervek és normál szövetek védelme érdekében segédkontúrokat kellett létrehozni és ezeket is beleírni a célfüggvénybe. A célterületek kontúrja általában mindig körbefog egy-egy kis részt a védendő szervek térfogatából is, ezért először definiálni kell a védendő szervek céltérfogaton kívüli részét. Az optimalizálásnál tulajdonképpen nem az anatómiai védendő szervre, hanem a redukált, céltérfogaton kívüli részre kell szigorú előírásokat megadni. Emellett az anatómiai szerv maximum dóziséra fogalmaztam még meg feltételt, hogy az ne lépje túl az előírt dózist és így ne alakuljanak ki dózismaximumok ezeken a területeken, hiába a céltérfogat részét képzik. Mindemellett azonban a legfontosabb feladat a céltérfogatot ellátni az előírt

dózissal. A normál frakcionálási séma céltérfogatokra felállított feltételrendszerét a 7. táblázat mutatja.

7. táblázat Normál frakcionálású besugárzási terek optimalizálási feltételrendszere a céltérfogatokra (PTV kismed, RapidArc technikával történő besugárzása), a fontosság egy relatív, önkényes paraméter
Upper: maximumkritérium a térfogatra; Lower: minimumkritérium a térfogatra

Térfogat neve	Feltétel típusa	Térfogat (%)	Dózis (Gy)	Fontosság
PTV kismed	Upper	0	46	5
	Upper	1	45	3
	Upper	50	44	1
	Lower	50	44	2
	Lower	99	43,5	5
	Lower	99,9	41,8	6
PTV pvs	Lower	99,5	43,5	4

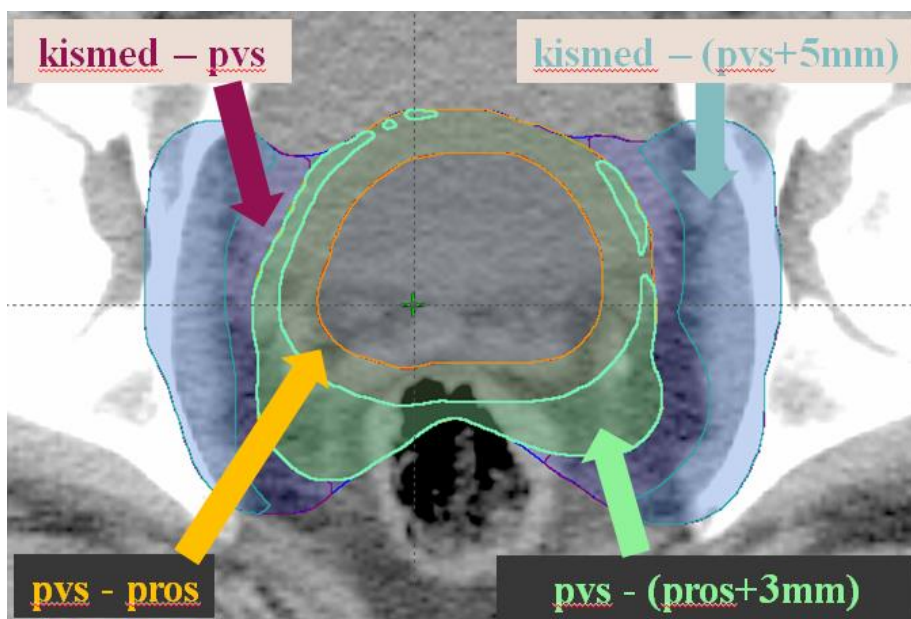
Az Eclipse rendkívül hasznos tulajdonsága, hogy optimalizálás közben lehet változtatni az előírt feltételeken és ezzel a célfüggvény paraméterein. Emellett minden iterálás után frissíti a dózis-térfogat hisztogramot (DVH), ami folyamatos képed ad az eloszlás alakulásáról és hozzávetőleges értékeket lehet leolvasni a védendő terhelésére vonatkozóan. Ennek köszönhetően még az első optimalizálási folyamatban sikerült az anatómiához alkalmazkodva kialakítanom egy olyan feltételrendszert, ahol a kialakult DVH közel elfogadható eredményt mutatott. Ennek ellenére általában kétszer-háromszor kellett optimalizálnom, hogy a dóziseloszlás is elfogadható képet mutasson. A felhasználó által definiált célkitűzések mellett az Eclipse-ben az optimalizálás előre definiált feltétele a normál szöveti célkitűzés (NTO). Ez egy jól használható eszköz, mely definiálja, hogy a céltérfogat határától kezdve milyen paraméterekkel rendelkezzen a dózis csökkenését leíró exponenciális függvény. Négy paraméterét lehet változtatni; a kezdeti relatív dózist (start dose), ennek helyzetét a céltérfogat határához képest (distance from target border), a függvény esését (fall-off) és a végső relatív dózist (end dose). Minden optimalizálásnál ugyanazokkal a paraméterekkel használtam ezt a lehetőséget. (8. táblázat)

8. táblázat NTO paraméterei

Distance from target border	0,3
Start dose (%)	105
End dose (%)	60
Fall-off	0,3

3.3.3 Optimalizálás – szimultán integrált boost

Az inverz tervezés folyamata kissé eltérő volt a két tervezőrendszerben. A szimultán integrált boost technika optimalizálása extra segédkontúrok definiálását igényelte. Mivel itt egy tervben három egymásba ágyazott céltérfogat három különböző előírt dózissal van jelen, külön kellett választani azokat a rész térfogatot, melyek fizikailag ténylegesen az előírt dózist kapják meg. Ezek alapján csak a PTV kismedence PTV vesicula seminalis-on kívüli része (*kismed - pvs*) és a PTV vesicula seminalis PTV prosztatán kívüli része (*pvs - pros*) kell, hogy az előírt 50,4 Gy-t, illetve 57,4 Gy-t megkapja. Mivel a céltérfogatok között a dózisesés meredeksége a valóságban nem lehet végtelen, minden céltérfogat-céltérfogat határon megadtam egy gradiens zónát, amelyre olyan előírást fogalmaztam meg az optimalizálásban, hogy a megfelelő dózisesés ebben a sávban történjen meg. A 7. ábrán látható a prosztatát körülvevő 3 mm-es és a vesicula seminalist körülvevő 5 mm-es gradiens zóna valamint az ezekkel létrejött másik két segédtefogat (*kismed - (pvs+5 mm)* és *pvs - (pros+3 mm)*).



7. ábra SIB segédkontúrok egy transzverzális CT-szeletben

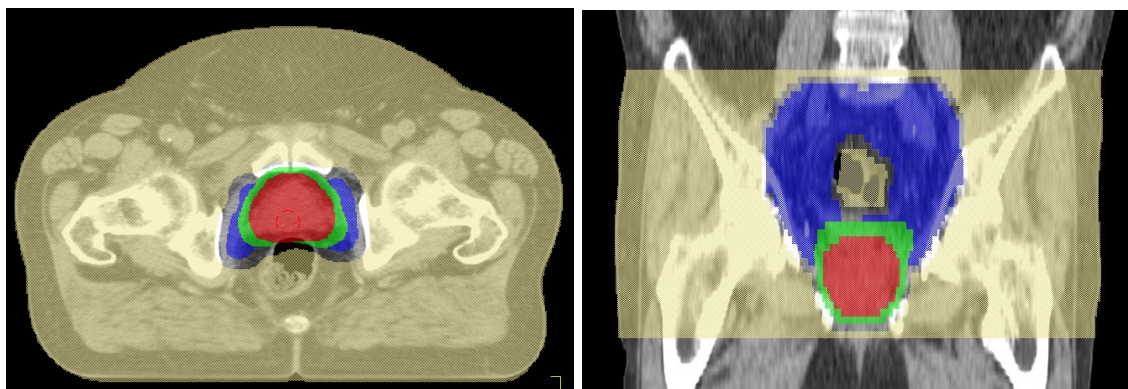
A SIB terv optimalizálásához továbbá szokásos módon meg kellett adni a tervezőrendszernek az egyetlen céltérfogatot és az ehhez tartozó előírt dózist. Varian Eclipse tervezőrendszeren a kihívást az jelentette, hogy a három céltérfogat közül a prosztatata 2,5 Gy frakciódózist kell megtervezni, céltérfogatként viszont a PTV kismedencét kell megadni. Ennek oka, hogy ezen optimalizálás során is használtam az NTO lehetőséget, mely olyan céltérfogatot kíván, amelynek határától a dózistak ténylegesen minimálisra kell csökkennie. Az optimalizálási feltételek között viszont a prosztatát definiáltam, mint céltérfogatot. A célfüggvény céltérfogatokra vonatkozó paramétereinek szemléltetéséhez az 9. táblázatban foglaltam össze a SIB-hez használt optimalizálási protokoll egy részét.

9. táblázat SIB optimalizálási protokoll Eclipse tervezőrendszeren, a fontosság egy relatív, önkényes paraméter

Upper: maximumkritérium a térfogatra; Lower: minimumkritérium a térfogatra

Térfogat neve	Feltétel típusa	Térfogat (%)	Dózis (Gy)	Fontosság
PTV prosztata	Upper	0	73	5
	Lower	99,9	68	7
	Lower	95	70	6
PTV pvs - PTV pros	Lower	99	56,5	3
	Lower	99,9	55	7
pvs - (pros + 3 mm)	Upper	0,5	63	1
PTV kismed - PTV pvs	Lower	99,9	48	7
	Lower	99	49,5	4
kismed - (pvs + 5 mm)	Upper	0	51	2

Pinnacle tervezőrendszerben nincs lehetőség NTO definiálására, ezért segédkontúrként hoztam létre a *normál szövetet*. Ezt a testkontúrból határoztam meg olyan módon, hogy ne tartalmazza a kismedencei céltérfogatot és annak határától számított 4 mm-es sávot. Superior - inferior irányban a CT-szeletvastagságától függően 5-6 mm vastagságú volt a céltérfogat felett és alatt. Itt tehát a *normál szövet* segítségével írtam elő a célfüggvényben, hogy a céltérfogaton kívüli dózisesés minél meredekebb legyen, ezáltal csökkentve a normál szövetek dózisterhelését (8. ábra). A többi optimalizálási feltétel hasonló volt, mint az előző tervezőrendszerénél (10. táblázat).



8. ábra Optimalizáláshoz használt normál szövet Philips Pinnacle tervezőrendszerben, transzverzális és koronális síkban

Pinnacle-ben az optimalizálás típusát DMPO-ra állítottam, melynek jelentése, hogy a tervezőrendszer nem egy ideális, folytonos intenzitáseloszlást alakít ki, hanem figyelembe veszi a besugárzókészülék diszkrét paramétereit, mint például az MLC méretei. Az optimalizálás folyamata során történik az MLC helyzetének- és a szegmensek súlyának meghatározása is, minek köszönhetően a folyamat végén azonnal kiszámítható a dózis. Az iteráció maximális számát minden terv esetében 50-re állítottam, mert a tapasztalatok alapján ez már elegendően jó eredményt ad. A szegmensek maximális száma 40 volt, hiszen ennél nagyobb szegmensszám már nem eredményezett volna szignifikánsan jobb eredményt [14]. A minimális szegmensterületet mindig 9 cm^2 -re, a minimális monitoregység értékét pedig 9-re állítottam.

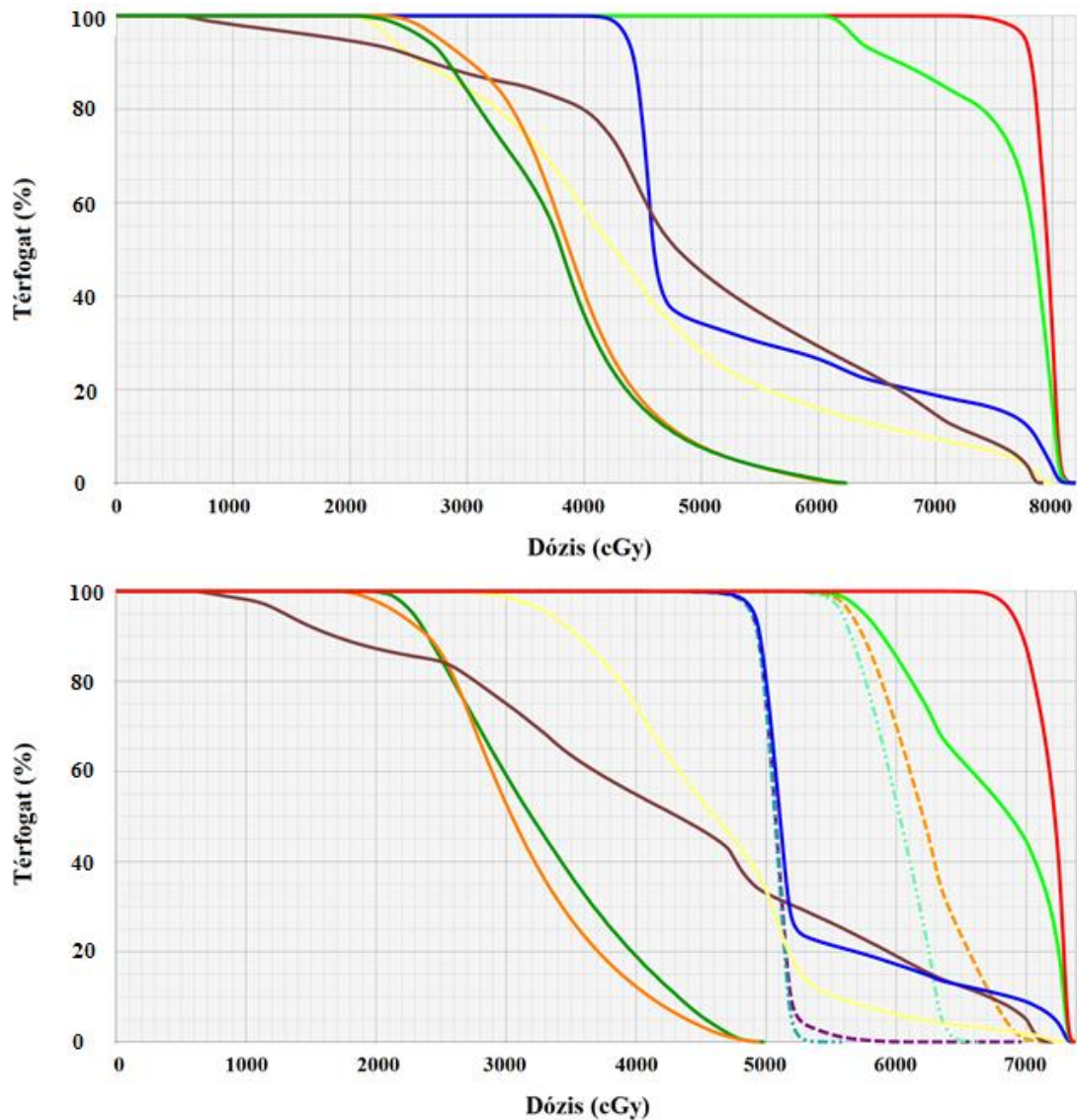
10. táblázat SIB optimalizálási protokoll Pinnacle tervezőrendszeren, a fontosság egy relatív, önkényes paraméter

Max Dose: maximumkritérium a térfogatra; Min DVH: minimális kritérium az adott térfogat egy részének dózisselátottságára; Con (constrain): ezt a feltételt a tervezőrendszer mindenképpen teljesíti.

Térfogat neve	Feltétel típusa	Térfogat (%)	Dózis (Gy)	Fontosság
Normál	Max Dose	-	35	2
PTV prosztatata	Max Dose	-	73	9
	Min DVH	96	68,5	con.
PTV pvs - PTV pros	Min DVH	96	55,5	9
pvs - (pros + 3 mm)	Max Dose	-	60,5	7
PTV kismed	Min Dose	97	48,5	con.
kismed - (pvs + 5 mm)	Max Dose	-	50	8

3.4 Dozimetriai paraméterek és indexek

Besugárzási tervek értékelésének fontos része a klinikai gyakorlatban is a dózis-térfogat hisztogram (DVH) elemzése. Diplomamunkámban csak integrális DVH-elemzést végeztem, mely alkalmazkodik a tudományos gyakorlathoz (9. ábra).



9. ábra Egy normál (felső) és egy SIB (alsó) besugárzási terv kiértékeléséhez használt DVH
piros: PTV pros; zöld: PTV pvs; kék: PTV kismedence; sárga: hólyag; barna: rectum; narancssárga:
jobb csípő; sötétzöld: bal csípő; szaggatott narancssárga: pvs - pros; szaggatott világoskék: pvs – (pros
+ 3 mm); szaggatott lila: kismed – pvs; szaggatott türkiz: kismed – (pvs + 5 mm)

A két tervezőrendszerből különböző módon lehet kiolvasni a dozimetriai paramétereket. Eclipse esetén van lehetőség arra, hogy a grafikusán ábrázolt DVH-n lévő görbék pontjait egy kiterjesztés nélküli fájlba elmentsük. Ezt kihasználva minden görbét 0,1 cGy felbontással mentettem el, majd a továbbiakban egy házi szoftver segítségével

kiválasztottam az általam vizsgált paraméterek értékeit. Sajnos ezt a kiolvasó szoftvert Pinnacle esetén nem lehetett alkalmazni, mivel itt a tervezőrendszer nem támogatja az elektronikus adatexportot, így itt manuálisan gyűjtöttem ki a szükséges paramétereket. V_{xx} az a térfogatot jelenti, amely legalább $xx\%$ dózist kap, D_{xx} pedig azt a dózist, amit a térfogat legalább $xx\%$ -a kapott meg (11. táblázat).

11. táblázat Kigyűjtött dozimetriai paraméterek
RI: referenciaizodózis, adott céltérfogat esetén az előírt dózis 95%-a

	PTV kismed	PTV kismed - PTV pvs	kismed - (pvs + 5 mm)	PTV pvs	PTV pvs - PTV pros	pvs - (pros + 3 mm)	PTV pros	Rectum	Hólyag	Csípők	Body	N1..N6
Térfogat	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Min Dózis	X	X	X	X	X	X	X					
Max Dózis	X	X	X	X	X	X	X					
Átlagdózis	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
V_{RI}	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
$V_{90\%}$	X		X			X	X					
$V_{107\%}$	X		X			X	X					
$D_{2\%}$	X		X			X	X					
$D_{98\%}$	X		X			X	X					
$D_{50\%}$	X		X			X	X					
$V_{50\text{ Gy}/45,45\text{ Gy}}$								X	X	X		
$V_{70\text{ Gy}/63,63\text{ Gy}}$								X	X			
$V_{5\text{ Gy}}$												X
$V_{10\text{ Gy}}$												X
$V_{15\text{ Gy}}$												X
$V_{20\text{ Gy}}$												X
$V_{30\text{ Gy}}$												X

3.4.1 Homogenitás index

A besugárzástervezés egyik fontos célja, hogy a céltérfogat homogén dóziseloszlást kapjon. A homogenitásnak többféle tudományos definíciója ismert, azonban a legelterjedtebb mérőszáma az *International Commission on Radiation Unites and*

Measurements (ICRU) 83-as ajánlása [6] alapján a homogenitás index (HI), mely a következő egyenlettel adható meg:

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

Ez az index a homogenitást a DVH görbe három pontja alapján határozza meg, és figyelembe veszi az aluldozírozást is. Ideális (elméleti) esetben a HI értéke 0 [6]. Abban az esetben, mikor a besugárzási tervben több, egymást tartalmazó céltérfogat is szerepel, nem lehet csak egy homogenitás indexet használni. A probléma megoldásaként több homogenitás indexet számoltam, melyekből egy globális HI értéket lehetett megadni és értékelni. Normál frakcionálású tervekben külön számítottam homogenitást minden egyes lépcsőhöz. Ez azt jelenti, hogy még az összesített terv elkészítése előtt olvastam ki a szükséges dozimetriai paramétereket, azaz egy egycéltérfogatos terv HI értékét kellett meghatározni az (2) egyenlet alapján. A globális HI-t ezek után kétféle módszerrel is meghatároztam. Az első módszer szerint a három HI indexet a céltérfogatok térfogatával súlyozva, a második szerint pedig súlyozás nélkül adtam össze. Szimultán integrált boost technika esetén nincs lehetőség egycéltérfogatos tervek elemzésére, ezért itt a redukált céltérfogatok homogenitását határoztam meg. Az optimalizálási feltételeknek megfelelően a kismedencei nyirokcsomó-régió (PTV kismed) helyett a *kismed* - (*pvs* + 5 mm) és a PTV *pvs* helyett a *pvs* - (*pros* + 3 mm) homogenitását számoltam ki. A prosztata HI számítása hagyományos módon történt. Ahogy az előző frakcionálási sémánál, itt is két globális HI értéket határoztam meg a SIB terv homogenitásának jellemzésére.

3.4.2 Konformitás szám

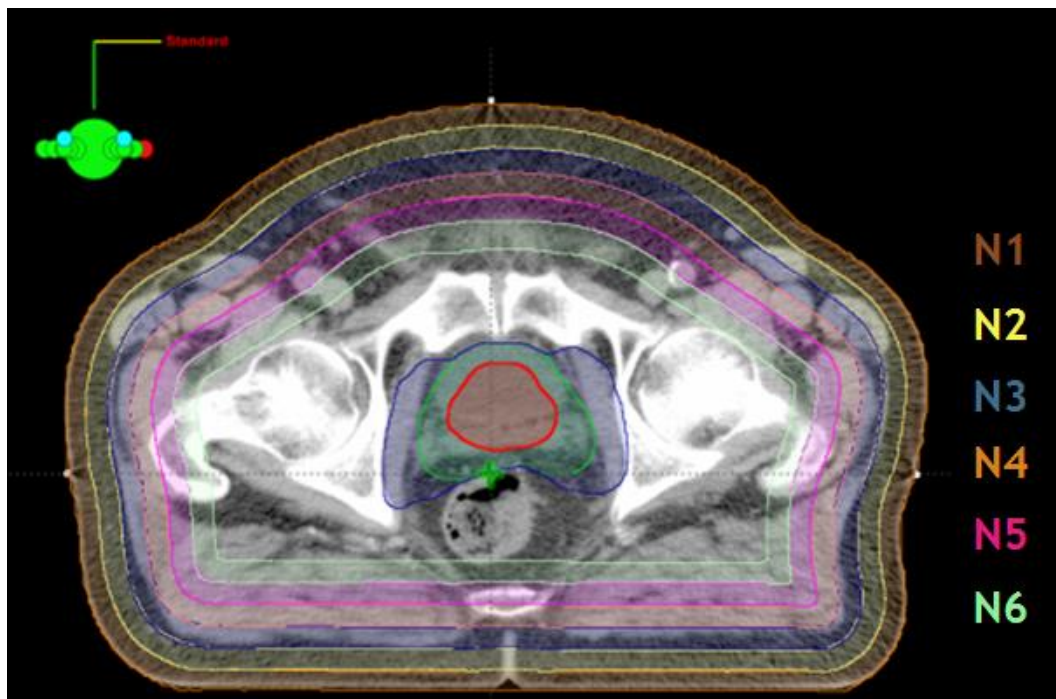
A konformitás lényege, hogy a tumor a lehető legnagyobb mértékben kapja meg az előírt dózist, miközben a védendő szervekre minél kisebb sugárzás esik, és így minél kisebb károsodásra számíthatunk. Tehát a konformitás szám (CN) arról ad tájékoztatást, hogy a céltérfogat hanyadrészét láttuk el referenciadózissal, és ennek mekkora része terjed a céltérfogaton belülre. A referenciadózison általában az előírt dózis 95%-át értjük. A szakirodalomban [15] többfajta konformitás indexet ismertem meg, ezek közül a van't Riet és munkatársai által bevezetett konformitás számot használtam.

$$CN = \frac{TV_{RI}}{TV} \times \frac{TV_{RI}}{V_{RI}} \quad (2)$$

A képletben szereplő TV_{RI} a referencia izodózis görbe által lefedett céltérfogat, a TV a céltérfogat nagysága, a V_{RI} pedig a referencia izodózis görbe által határolt térfogat. CN értéke 0 és 1 közé eshet, ideális esetben (a klinikai gyakorlatban nehezen elérhetően) pedig 1-et ad. Ahogy az előző fejezetben, itt is egy globális konformitás számot határoztam meg a három céltérfogatra számított egyedi konformitás számból. Minden esetben az összesített terv adatai alapján végeztem a számítást a (2) egyenlet alapján, majd ezeket összeszorozva kaptam a globális értéket.

3.4.3 Normál szöveti dózisterhelés vizsgálata

Diplomamunkámban nem csak az anatómiai védendő szervek toxicitását, hanem egyéb, a besugárzást elszenvedő normál szövetek dózisterhelését is vizsgáltam az alkalmazott technika függvényében. Normál szövetnek nevezek minden olyan szövetet, amely nem tartalmazza a PTV-t. A vizsgálathoz koncentrikusan elhelyezkedő 1 cm vastag normál szöveti hengereket hoztam létre. A legkülső henger külső palástját a testkontúr képezte, majd ettől 1 cm-re befelé kezdődött a következő henger. A PTV-hez közeledve figyelni kellett arra, hogy a hengerek ne tartalmazzák a PTV-t is. Az 10. ábrán látható a normál szöveti hengerek elhelyezkedése transzverzális CT-képen.



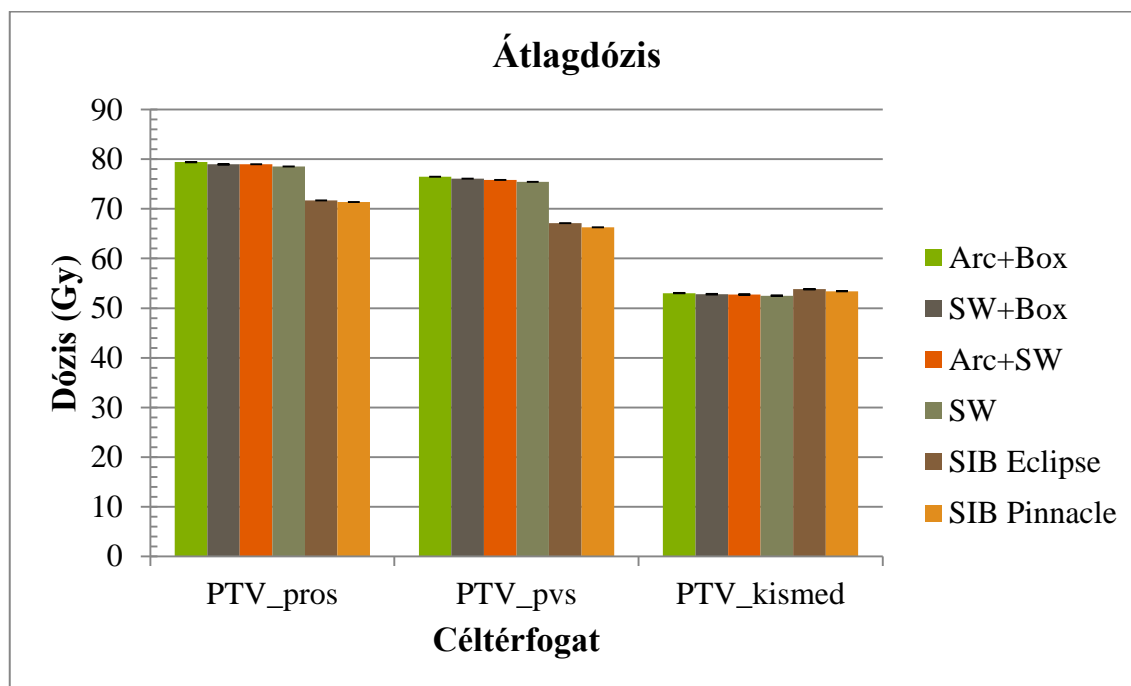
10. ábra Normál szöveti hengerek egy transzverzális CT-képen. N1 a legkülső, N6 pedig a legbelső henger

A normál szöveti hengerek, elhelyezkedésükénél fogva alacsony dózist kapnak a besugárzás alatt. Az a térfogat viszont, ami adott alacsony dózist megkap, nagyban eltérő lehet az egyes technikáktól függően. Emiatt a hengerek vizsgálatához az átlagdózison kívül térfogati dozimetriai paramétereket használtam fel: $V_{5\text{ Gy}}$, $V_{10\text{ Gy}}$, $V_{15\text{ Gy}}$, $V_{20\text{ Gy}}$, $V_{30\text{ Gy}}$ (10. ábra).

4 Eredmények

4.1 Céltérfogatok ellátottsága

Diplomamunkám célja, hogy a védendő szervek terhelését vizsgáljam és ehhez összehasonlítható terveket készítsek. Emiatt hasonló céltérfogati ellátottságot próbáltam elérni minden technikánál és betegnél. A céltérfogatok átlagdózisa a 11. ábrán látható. A normál és hipofrakcionálású terveket külön tekintve észrevehető, hogy az értékek nagyon hasonlóak, a betegek közti szórásuk elhanyagolhatóan kicsi. Normál és hipofrakcionálásnál a PTV kismed átlagszórása 4,3% és 1,5%, PTV pvs átlagszórása 1,8% és 0,7%, valamint a PTV pros átlagszórása 0,6% és 0,4%. A céltérfogat dózislefedettségére előírt kritérium szerint a céltérfogat 95%-át kell fednie az arra előírt dózis. Ez a feltétel minden terv esetén teljesült.



11. ábra Céltérfogatok átlagdózisa, egy oszlop az öt beteg átlagát mutatja (az oszlopok tetején lévő hibaszáv a technikán belüli, betegek közti szórást jelöli)

A céltérfogat ellátottságáról más dozimetriai paraméterek is adnak információt, úgy, mint a minimum- és maximumdózis, valamint a referenciaizodózissal lefedett térfogatszázalék. Ezeket az értékeket az összes technikára átlagolva a 12. táblázatban foglaltam össze.

12. táblázat Céltérfogatok átlag dozimetriai paramétereit

	Térfogat (cm³)	Min Dózis (Gy)	Max dózis (Gy)	Átlagdózis (Gy)	V_{RI} (%)
PTV kismed	1168,9	34,2 ± 4,3	79,1 ± 3,3	53 ± 0,5	98,8 ± 0,4
PTV pvs	205,1	53,9 ± 4,8	79,1 ± 3,3	72,9 ± 4,8	99,7 ± 0,6
PTV pros	106,8	68,3 ± 5,5	79,1 ± 3,3	76,5 ± 3,9	99,4 ± 0,8
kismed - (pvs + 5 mm)	911,1	34,1 ± 3,9	70 ± 7,9	47,9 ± 1,7	95,5 ± 7,4
pvs - (pros + 3 mm)	54,9	55,9 ± 4,1	75,9 ± 6,3	65,9 ± 5,4	99 ± 2,1

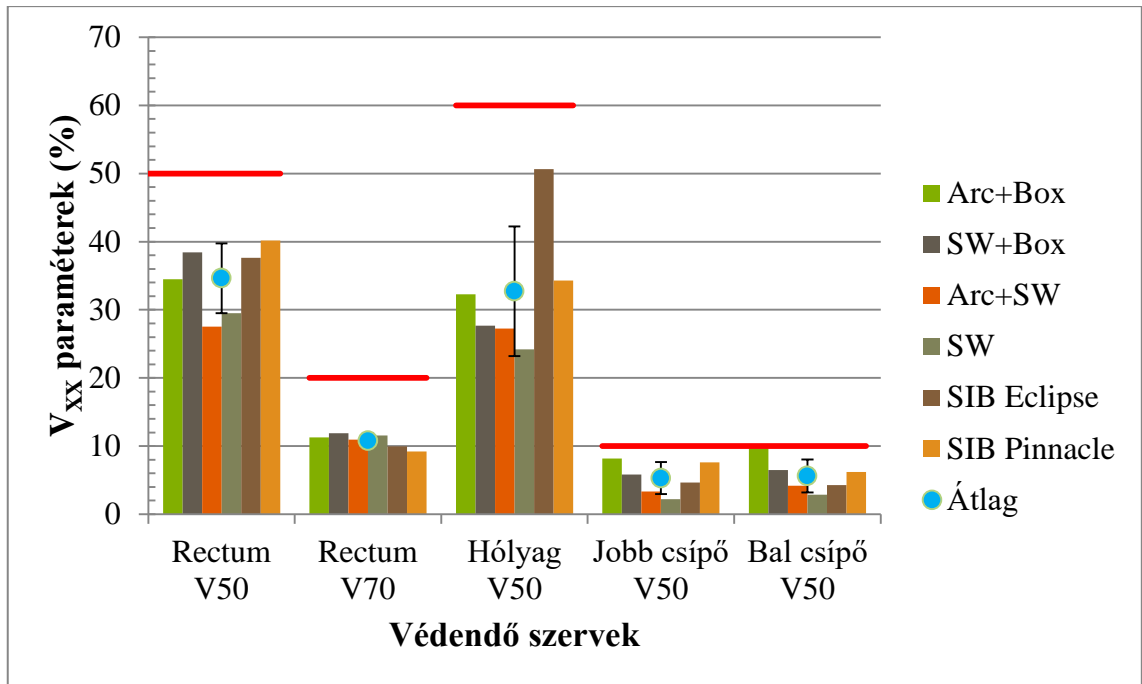
4.2 Védendő szervek

A védendő szervek terhelése szempontjából kritikus a céltérfogatok elhelyezkedése, kiterjedése, valamint a kezelés során leadott monitoregységek száma. A 13. táblázat tartalmazza az egyes technikák átlag monitor egységeit.

13. táblázat A céltérfogatokra alkalmazott technikák átlag monitor egységei (MU)

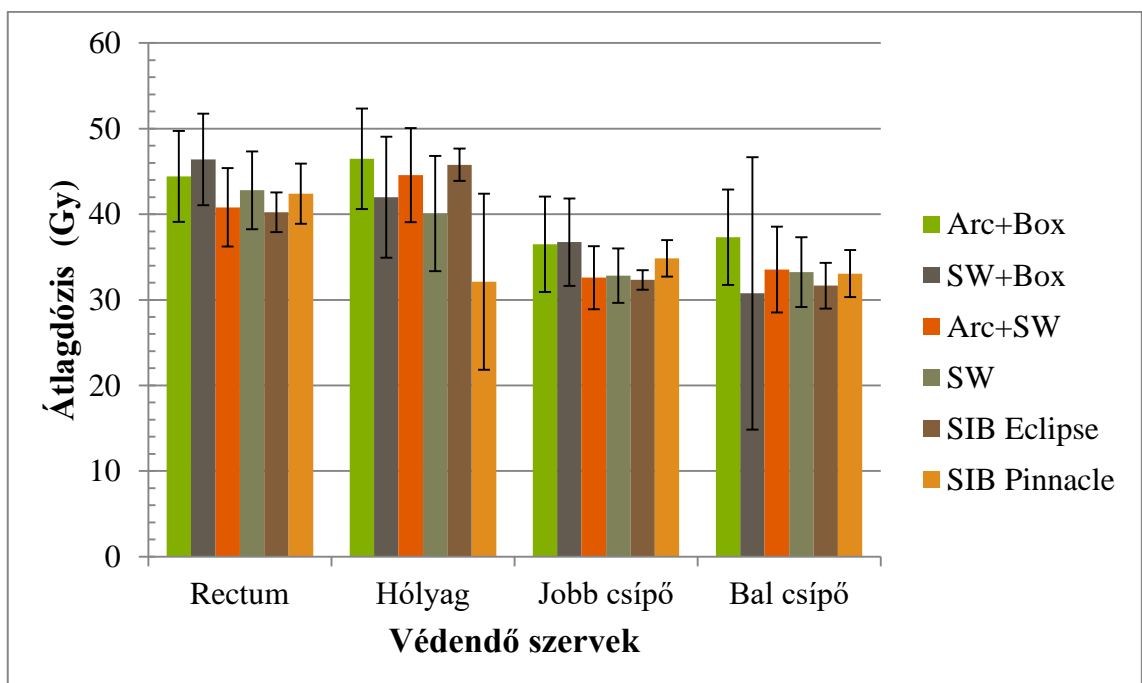
PTV kismed		PTV pvs		PTV pros		SIB	
RapidArc	SW	SW	Box	SW	Box	Eclipse	Pinnacle
500,4	1713,6	890,2	259,2	540,2	271,2	522,4	792,2

A sugárkezelés tervezésekor elsődleges szempont a céltérfogatok ellátottsága, viszont nem szabad figyelmen kívül hagyni az anatómiai védendő szervek dózisterhelését sem a beteg későbbi életminőségének szempontjából. Emiatt a tervek kiértékeléséhez jól meghatározott dóziskorlátokat veszünk figyelembe (2. és 3. táblázat). Ezen kritériumok mindegyike teljesült mind a normál, mind a szimultán integrált boost technika esetén. (12. ábra)



12. ábra Védendő szervek térfogat-paraméterei. Piros vonal jelöli az adott paraméterre megszabott korlátot

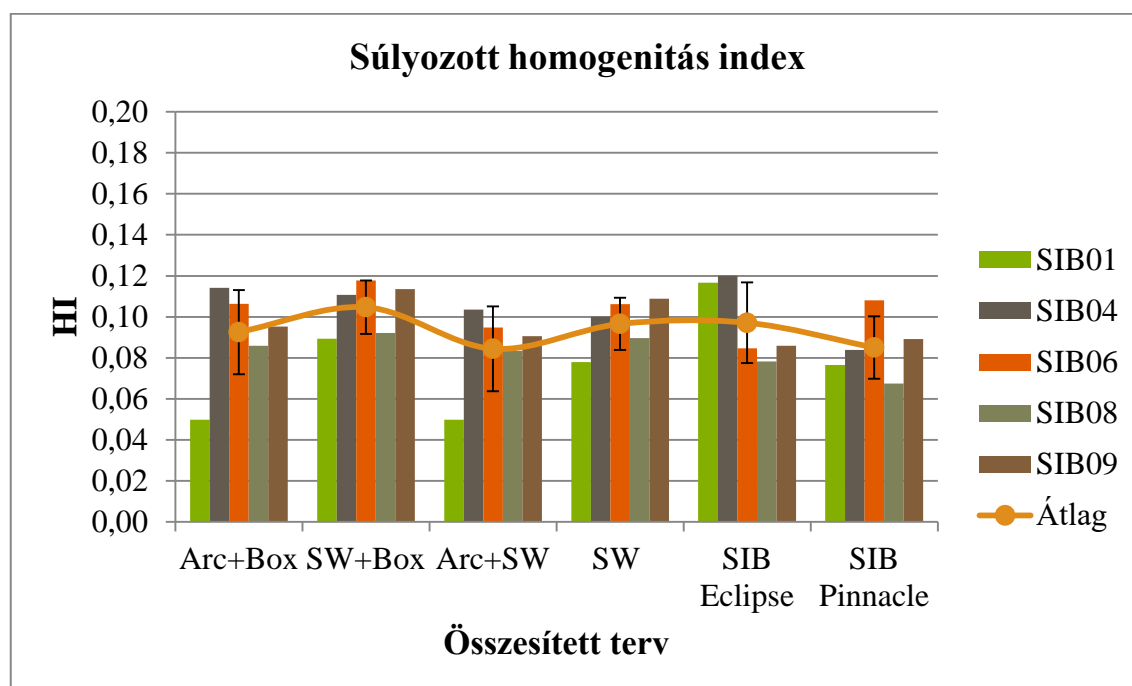
A kismedencei védendő szervek sugárterhelését az átlag dózissal is lehet jellemezni (13. ábra). Megfigyelhető, hogy nincs kitüntetett technika, a védendő szervek terhelése szempontjából közel azonos minőségűnek tekinthetők a tervek.



13. ábra Védendő szervek átlagdózisa (az oszlopokon lévő hibásáv a technikán belüli, betegek közti szórást jelöli)

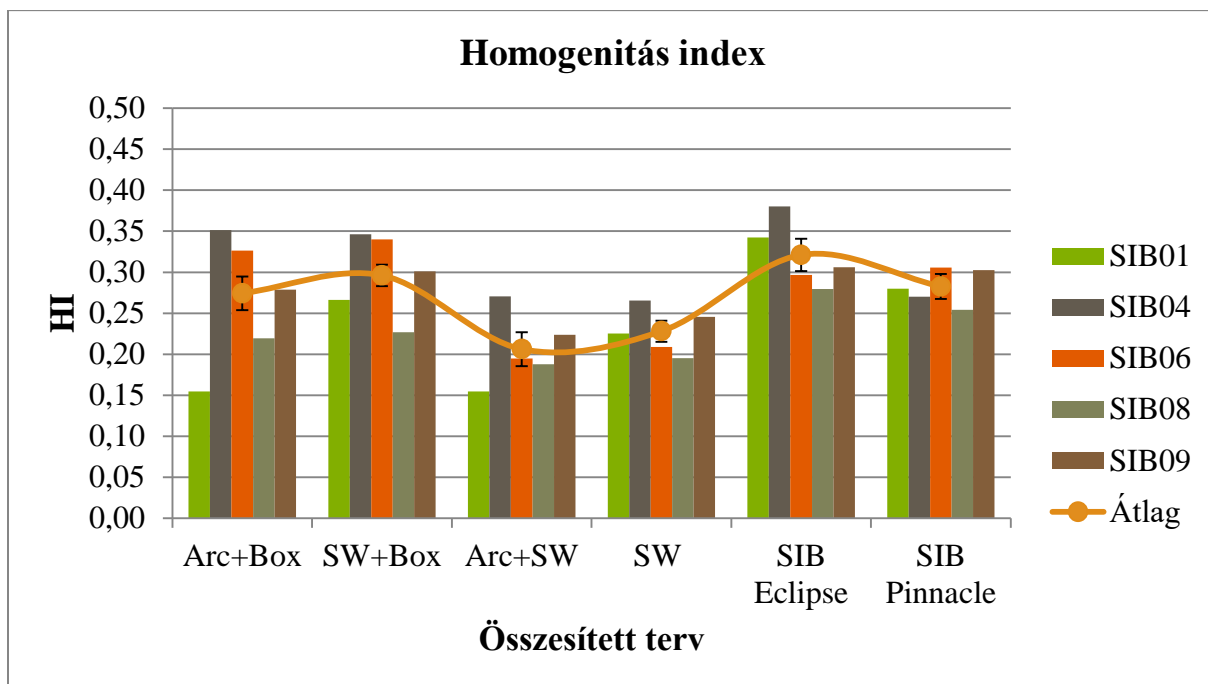
4.3 Indexek

Az összesített tervek homogenitás indexét kétféle módszerrel is kiszámoltam [3.4.1 bekezdés]. A súlyozott homogenitás index a 14. ábrának megfelelően alakult. Az egyes technikákra számolt átlagok 0,09 körül mozognak, ami közelíti az elméleti legjobb értéket. Emellett az index értékei nem differenciálnak az egyes technikák között, így nem adtak egyértelmű következtetést. Az átlagok körüli szórást is tekintetben véve a homogenitás index nem jelölt meg kitüntetett technikákat.



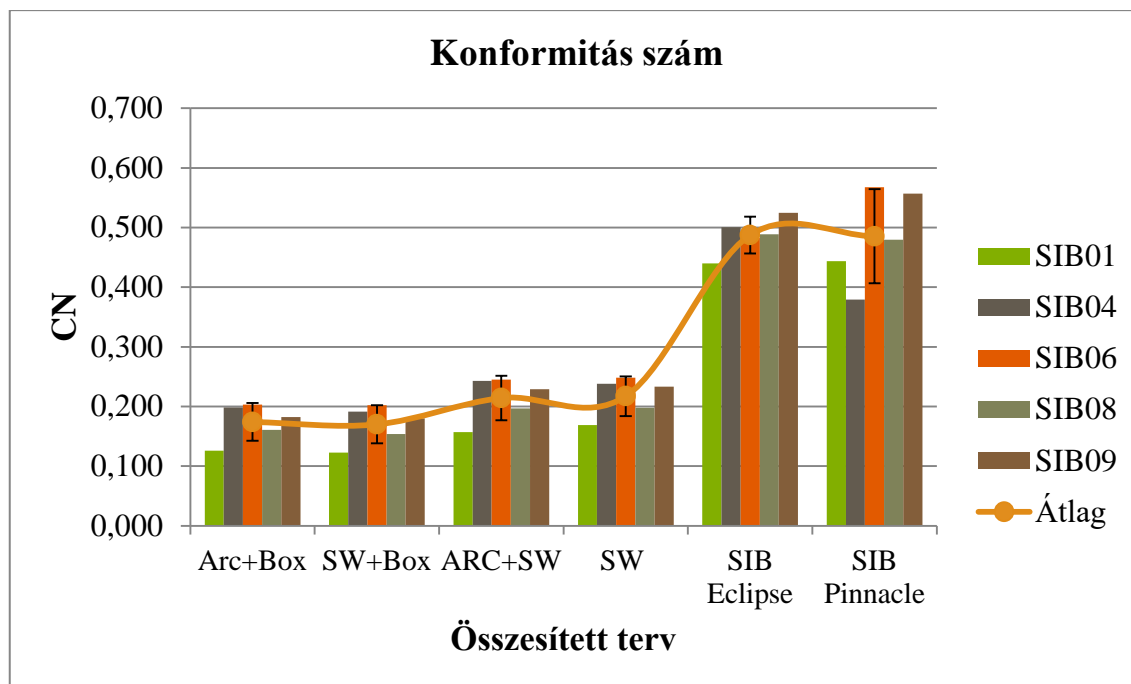
14. ábra Az összesített tervek térfogattal súlyozott homogenitás indexe betegenként folytonos vonal jelöli az egyes technikákra számolt átlagot; a hibásáv az átlag körüli szórást mutatja

Hasonló az eredmény a súlyozás nélkül számolt homogenitás indexeknél is, ez a módszer sem adott egyértelmű eredményt (15. ábra). Az előbbi módszerhez képest azonban lényegesen kisebb szórásokat kaptam. A technikákra számolt átlag görbéje Arc+SW és SW esetében mutat minimumot, viszont nem nagy az index értékének eltérése SIB Eclipse technikához képest sem. Ezek alapján elmondható tehát, hogy a céltérfogatok homogén előírt dózissal való ellátását minden technika tudta teljesíteni. Ennek ellenére a homogenitás index nem bizonyult megfelelően differenciáló paraméternek a technikák elemzésében.



15. ábra Az összesített tervek homogenitás indexe betegenként
Folytonos vonal jelöli az egyes technikákra számolt átlagot. A hibasáv az átlag körüli szórást mutatja.

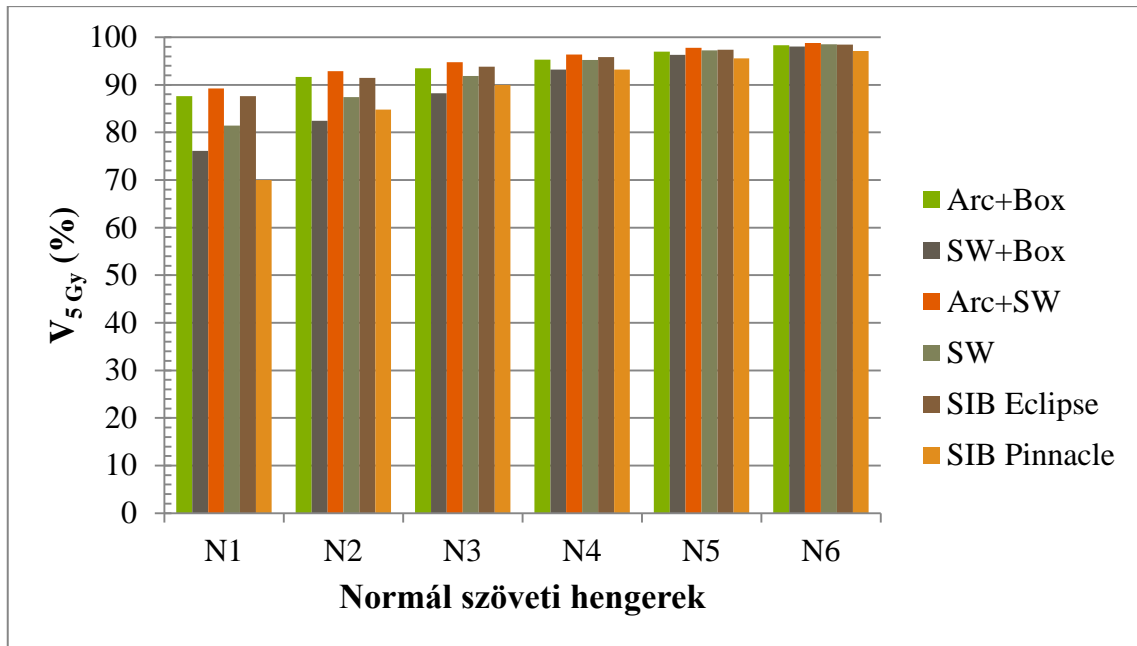
A konformitás szám, ezzel ellentétben, a várakozásnak megfelelően alakult (16. ábra). A négy normál frakcionálású terv esetében az értékek nagyon hasonlóak, ahogy a technikákra számolt átlag körüli szórás is. Jelentős növekedés tapasztalható viszont a két hipofrakcionált tervnél. Mivel a konformitás ideális értéke 1, az eredmény azt tükrözi, hogy az utóbbi két esetben sokkal konformálisabb dóziseloszlást lehetett létrehozni. A két különböző tervezőrendszerrel létrehozott terv konformitás számának átlagai között nincs nagy eltérés, azonban Philips Pinnacle esetében a szórás meglehetősen nagy.



16. ábra Az összesített tervek konformitás számai betegenként
Folytonos vonal jelöli az egyes technikákra számolt átlagot. A hibasáv az átlag körüli szórást mutatja

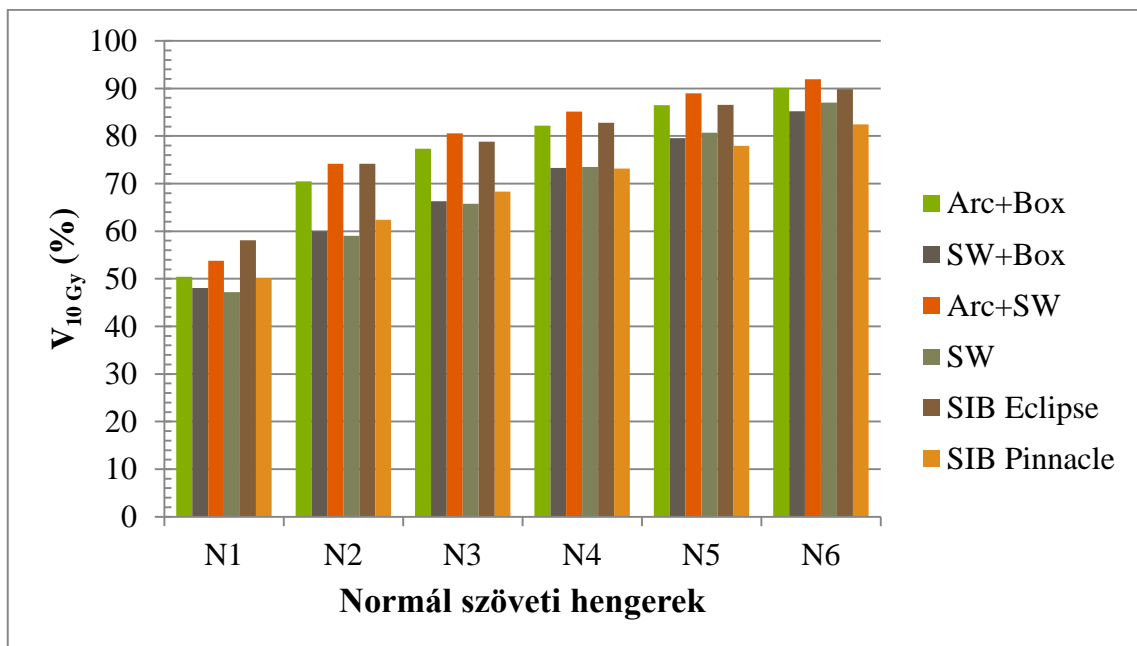
4.4 Normál szöveti hengerek

A normál szöveti hengerek dózisterhelését a következő 5 grafikonon mutatom be. Az egyes oszlopok átlagszórása $\pm 3\%$ minden grafikonon. Az első dózisparaméter megadja a hengerek térfogatának azt a részét, amely legalább 5 Gy dózist megkap a teljes kezelés alatt (17. ábra). Ez az általam vizsgált legalacsonyabb dózis. A grafikonon látható, hogy a dózisparaméter az N1, N2 és N3 hengerekben különbözteti meg értékelhetően a technikákat. Azokban az esetekben, amiben RapidArc-ot is alkalmaztam a kismedencei régió besugárzására, következetesen nagyobb értéket kaptam mindhárom hengerben, mint a másik három technikánál. A legalacsonyabb eredményeket a SIB Pinnacle és a SW+Box technikák adták, a legnagyobb különbség az N1 hengerben látszik, ahol a SIB Pinnacle adja az alacsonyabb értéket.



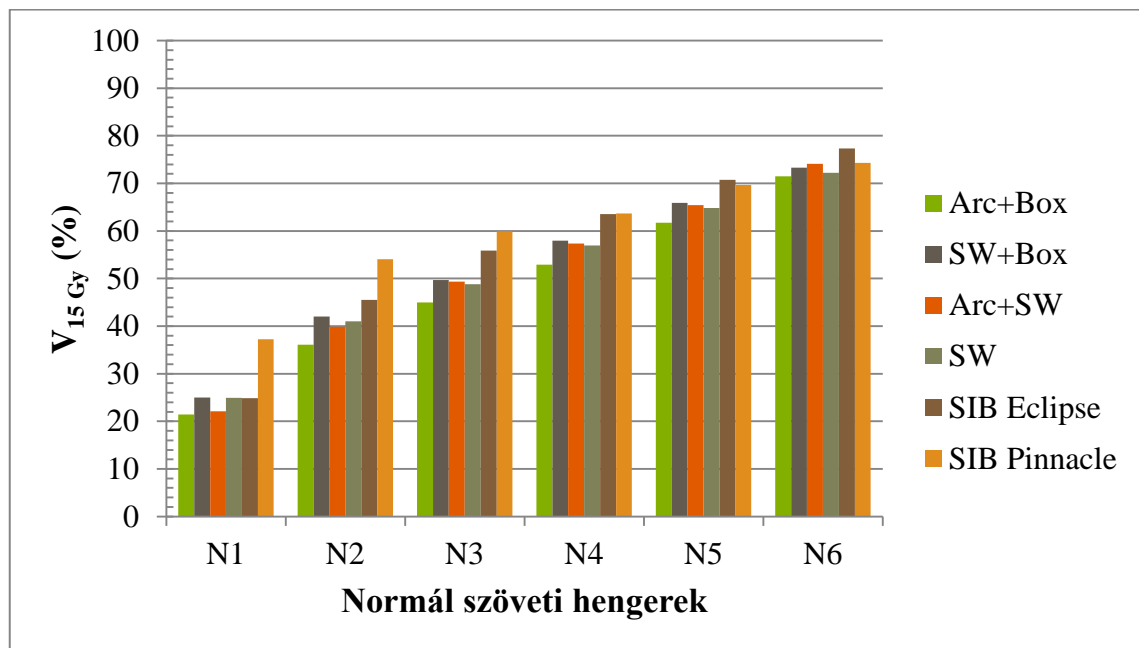
17. ábra Normál szöveti hengerek - $V_{5\text{ Gy}}$

A következő dózisszint 10 Gy, ahol az előző grafikonon bemutatott tendencia folytatódik (18. ábra). Ebben az esetben már nem csak a bőrhöz közeli hengerekben mutatkozik különbség a RapidArc-ot tartalmazó technikáknál, hanem a céltérfogatokhoz legközelebb eső N6 hengernél is. A technikák két csoportjában azonban nincs nagy szórás. Elmondható tehát, hogy a RapidArc láthatóan növeli a betegben azt a térfogatot, ami legalább 10 Gy dózist kap meg.



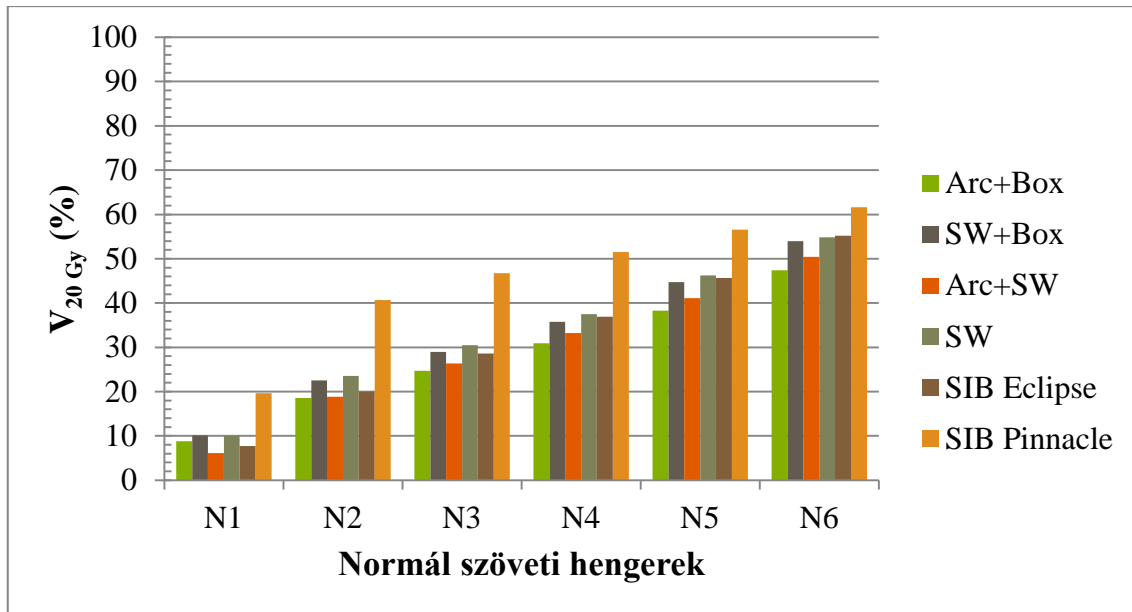
18. ábra Normál szöveti hengerek - $V_{10\text{ Gy}}$

A következő dózisszint vizsgálatkor a kép azonban megváltozik (19. ábra). Először is az a különbség, amelyet eddig meg lehetett figyelni a RapidArc-ot tartalmazó és nem tartalmazó technikák között, kiegyenlítődni látszik. Vagyis az a térfogat, ami legalább 15 Gy-t megkap, közelítőleg egyforma minden technikánál, így a tervek hasonlóan mondhatók ezen térfogati paraméter alapján. Emellett a céltérfogathoz közeledve, a normál szöveti terhelés a SIB Eclipse esetén még mindig kiemelkedik, és hasonló eredményeket mutat a SIB Pinnacle-hez. Másrészt a bőrhöz közeli hengerek esetén a SIB Pinnacle adja a legnagyobb értéket.



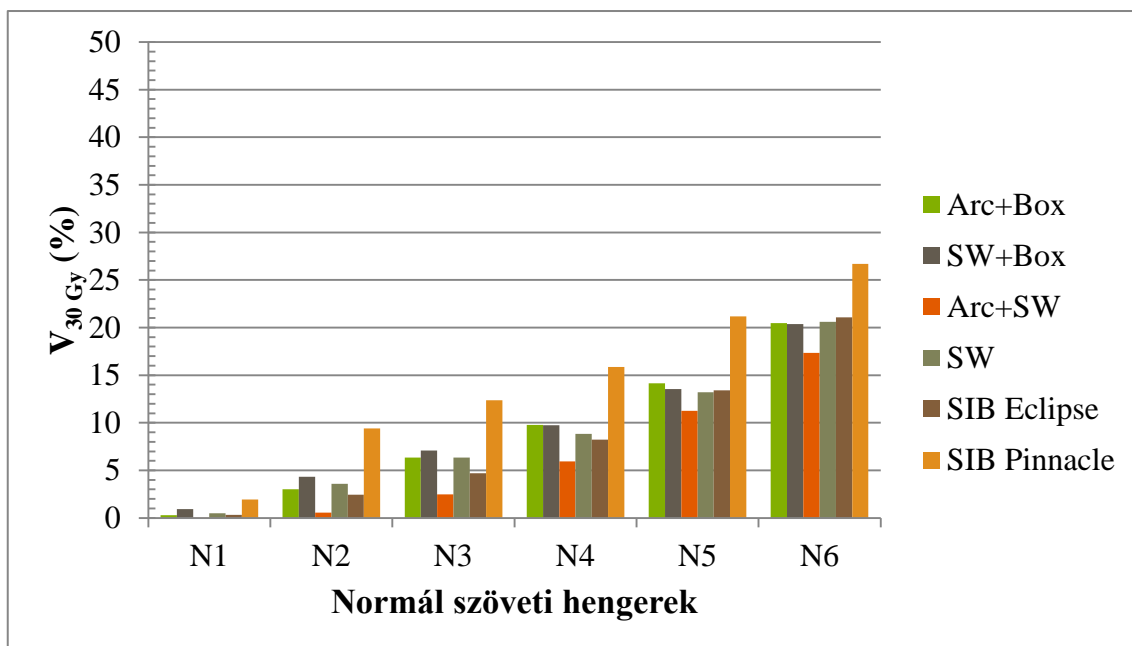
19. ábra Normál szöveti hengerek - $V_{15\text{ Gy}}$

A legalább 20 Gy dózist elnyelő normál szöveti térfogat aránya alapján azok a tervek, melyek RapidArc-ot tartalmaznak, jobb eredményt mutatnak, mint a másik három eset. N2 hengertől kezdve a legalacsonyabb értéket mindig az Arc+Box technika adta. Ehhez hasonló, de magasabbak értékek voltak az Arc+SW technikával kapott eredmények. A SIB Eclipse szintén hasonlóan mondható, csak az N5 és N6 hengerekben van megközelítőleg 5% különbség az előbbi kettőhöz képest. Emellett, a SIB Pinnacle már mindegyik hengerben kimagasló értékeket ad (20. ábra).



20. ábra Normál szöveti hengerek - V_{20 Gy}

Végül, az utolsó grafikon megerősíti az előző eredményeket (21. ábra). Az utolsó oszlop szintén kimagasló értékeket mutat, ami azt jelenti, hogy az a térfogat, ami 30 Gy dózist megkap a teljes kezelés alatt, kimagaslóan nagy a SIB Pinnacle technikánál. Ellenben a többi terv között nem látható szignifikáns különbség ezen dozimetriai paraméter alapján. Legalacsonyabb minden hengerben az Arc+SW technika, viszont a SIB Eclipse eredményei itt már csak néhány %-os eltérésen belül mozognak a maradék három technikához képest.



21. ábra Normál szöveti hengerek - V_{30 Gy}

5 Megbeszélés

Diplomamunkám első lépéseként a kismedencei régió besugárzásához leginkább alkalmas technika vizsgálatát készítettem el [16]. Ebben a munkában csak a PTV kismed szerepelt, mint céltérfogó és három különböző technikával készült besugárzási tervet hasonlítottam össze. Az első egy 3D-CRT 4 mezős box technika volt (18 MV), a második egy 7 mezős Step-and-Shoot IMRT terv (6 MV), valamint a harmadik egy szintén 7 mezős Sliding Window IMRT technika (6 MV). Az utóbbi esetben Varian Eclipse, a másik kettőnél Philips Pinnacle tervezőrendszert használtam. A terveket ugyanúgy a normál szöveti hengerek dózisterhelésével jellemeztem, mint jelen diplomamunkámban. Eredményként látható volt, hogy a két IMRT technika sokkal kedvezőbb megoldást adott mind a védendő szervek, mind a normál szöveti hengerek dózisterhelését tekintve. Emellett itt is kitűnt, hogy mindkét IMRT technika nagyban hozzájárul az alacsony-dózis terheléshez a PTV körüli egyéb normál szövetekben. A Step-and-Shoot és Sliding Window technikák között nem mutatkozott jelentős különbség. Mivel ebben a vizsgálatban nem készült RapidArc terv, nem lehet teljes összehasonlítást végezni. Az viszont elmondható, hogy a kismedencei céltérfogó besugárzása mindenképpen valamely IMRT technikával a legkedvezőbb, amit diplomamunkám is igazol.

A nemzetközi szakirodalomban 2000 körül jelentek meg az első publikációk a prosztatata hipofrakcionált sugárterápiájával kapcsolatban. W. M. Wong és munkatársa az utóbbi 15 év publikációi alapján készített összefoglalót a lokalizált prosztatata daganat kezeléséről [9], [10], [11], [12], [13]. Ebben az időszakban több randomizált vizsgálat is történt, melyben a dóziseszkáláció hatását vizsgálták a biokémiai relapszusmentes túlélés és a védendő szervek toxicitása tekintetében. Az eredmények azt mutatják, hogy a hipofrakcionált sugárterápia jó megoldás lehet a lokalizált prosztatata daganat kezelésére, mely alapján rövidebb teljes kezelési idő alatt megnövelt sugárbiológiailag ekvivalens dózist adunk le a céltérfogatra. A szakirodalomban eddig még nincs egységes vélemény a legmegfelelőbb frakciódózisról, azonban a legtöbb munka nem nagyobb, mint 3 Gy frakciódózist preferált. Jelen munkámban a hipofrakcionálás részleteiben igazodtam az Intézetben kialakított protokollhoz, melyet több nemzetközi tanulmány tapasztalatai alapján választottak ki [17], [18], [19], [20], [21]. A technikaválasztás egyelőre szintén tisztázatlan, a vizsgálatok során 3D-CRT vagy IMRT technikával is próbálták megvalósítani a kezelési célokat. Az szerzők által feldolgozott irodalomban a medián összdózis 60 Gy volt, a kezelési idő pedig 3,5-5,5 hét intervallumban mozgott. Medián 36,5 hónapos utánkövetés után a bRFS 73% volt a

HFRT, valamint 66% a normál frakcionálási karon. Korai és kései mellékhatások tekintetében is alacsonyabb értékeket kaptak HFRT, mint konvencionális frakcionálású sugárterápia (CFRT) esetében. Következtetésként vonták le a szerzők, hogy 3 Gy frakciódózis és 60 Gy összdózis ígéretes kezelési sémának tűnik. A vizsgálatokba bevont betegek nagy része alacsony és közepes kockázatú csoportba volt sorolható, ezért az IMRT vs. 3D-CRT technikák nem mutatnak különbséget a védendő szervek toxicitása tekintetében. Természetesen mindkettőnek megvannak az előnyei és hátrányai. Összességében elmondható, hogy a HFRT hasonló, de gyakran enyhébb korai mellékhatást eredményez, mint a CFRT. Kivételt jelentenek azonban azok az esetek, ahol a frakciódózis magasabb volt, mint 3 Gy. Itt a korai mellékhatások súlyossága és gyakorisága is drasztikusan emelkedett. Érdekes, hogy ez a hatás nem volt érzékelhető a kései mellékhatásoknál. Magyarországon a prosztatata hipofrakcionált sugárterápiája nem minden sugárterápiás központban megvalósítható jelenleg, annak ellenére, hogy a géppark ezt lehetővé tenné. A szimultán integrált boost technikát eddig kis esetszámmal főleg közepes és magas kockázatú betegeknél alkalmazták, ezért a korai és kései mellékhatásokra vonatkozó következtetéseket még nem lehet egyértelműen levonni.

S. Junius és munkatársai munkája 2007-ben jelent meg, melyben 25 frakció alatt 66 Gy-t és 50 Gy-t adtak le a prosztatata és a vesicula seminalis területére [19]. A tervek elkészítéséhez IMRT technikát alkalmaztak, a frakcionálást pedig annak megfelelően alakították ki, hogy a kései mellékhatások tekintetében ($\alpha/\beta = 3$ Gy) biológiailag izoeffektív legyen a 39 frakcióban leadott 78 Gy prosztatata dózishoz képest. A konvencionális frakcionálási séma tehát megegyezett a diplomamunkámban használttal, annak ellenére, hogy a hipofrakcionálás magasabb frakciódózisokkal történt, mely súlyosabb akut mellékhatásokkal járhat. A védendő szervekre vonatkozó előírások szintén hasonlóak az általam megszabottakhoz. A szerzők szerint, az általuk megszabott frakcionálási séma elviselhető akut mellékhatásokat eredményezett, de tanácsos a prosztatata α/β értékének további vizsgálata, hogy a normál szöveti károsodást a lehető legjobban le lehessen csökkenteni.

A legtöbb technikai részletet is megosztó publikációt A. Pollack és munkatársai közölték 2007-ben [12]. Normál frakcionálásként 76 Gy dózis adtak le 38 frakcióban, a hipofrakcionált karon pedig 70,2 Gy dózist írtak elő 26 frakcióban. Ez utóbbi 84,4 Gy biológiailag ekvivalens dózishoz felel meg $\alpha/\beta = 1,5$ Gy-t feltételezve a prosztatata daganatra. A hipofrakcionált séma kialakításánál további szempont volt, hogy a rectum

kései mellékhatásai szempontjából ($\alpha/\beta = 4$ Gy) a biológiailag ekvivalens dózis 78 Gy-nél kisebb legyen. Közepes és magas kockázatú betegeket vontak be a vizsgálatba és a két csoportnak különböző céltérfogatókat határoztak meg. Magas kockázatú betegeknél a legkisebb céltérfogat tartalmazta a prosztatát és a vesicula seminalis legalább 50%-át, a középső a vesicula seminalis maradék részét, a legnagyobb pedig a kismedencei nyirokcsomó-régiót ugyanúgy, mint a diplomamunkámban feldolgozott betegeknél. A tervek Step-and-Shoot IMRT technikával készültek, Corvus tervezőrendszerrel. Hasonlóan ehhez a munkához, a céltérfogat ellátottságára vonatkozó kritérium az volt, hogy az előírt dózis 95%-át megkapja. Ez a feltétel könnyen elérhető Step-and-Shoot és RapidArc technikákkal is (11. ábra). A védendő szervekre vonatkozó dóziselőírások is nagyon hasonlóak voltak az általam használtakhoz. A korai mellékhatások statisztikai elemzéséből kiderült, hogy kicsi, de szignifikáns eltérés van a normál és a hipofrakcionált frakcionálási séma között. A korai mellékhatások kialakulásához nagyban hozzájárul a normál szöveti dózisterhelés, amit a normál szöveti hengerek dózisparamétereinek elemzésével vizsgáltam. A Step-and-Shoot technika a céltérfogat ellátottságát képes ugyan biztosítani, de sokkal nagyobb sugárterhelést okoz a védendő szervekben és normál szövetekben, mint a RapidArc technikával leadott sugárkezelés (19., 20. és 21. ábra). Kései mellékhatásokra vonatkozó következtetéseket hosszabb követési idő múltán lehet levonni.

Az első fázis három vizsgálat, melyben megmutatták a hipofrakcionálás előnyét a 2 Gy frakciódózissal való kezeléssel szemben a prosztatata daganatok kezelésében, 2011-ben jelent meg [11]. A hipofrakcionált karon 55 Gy elnyelt dózist adtak le 20 frakcióban, a konvencionális karon pedig 64 Gy-t 32 frakcióban. A 90 hónapos utánkövetésben a különböző mellékhatások vizsgálatából itt is kiderült, hogy a hipofrakcionálás kedvezőbb eredményeket ad a 2 Gy frakciódózissal való kezeléssel szemben. A hipofrakcionálás technikai és részletei viszont azóta sem egységesek, további vizsgálatok és összehasonlítások szükségesek többek közt a besugárzás tervezés részletiről.

S. Jain és munkatársai a kismedencei régió besugárzásához választott technika és a hólyag teltségének hatását vizsgálta a korai mellékhatások tekintetében [22]. A kismedencei nyirokcsomó-régió 45 Gy teljes dózist kapott 25 frakcióban, valamint további 22,5 Gy-t adtak le szimultán a boost céltérfogatra, melyben benne volt a vesicula seminalis és a prosztatata is. A prosztatata teljes dózisa így 67,5 Gy volt, ami megfelel 81 Gy biológiailag effektív dózissal leadva. A vizsgálatba csak magas kockázatú betegeket vontak be. Tervezésnél 3D-CRT 4 mezős box és IMRT technikát hasonlítottak

össze. Megmutatták, hogy az IMRT hatékonyan csökkenti a védendő szervek terhelését a 3D-CRT-hez képest, valamint, hogy a szimultán integrált boost technika drasztikus csökkenést eredményezett a rectum és a hólyag terhelése tekintetében is, amit a 2014-ban bemutatott munkám is igazolt [16].

A prosztatata daganatok hipofrakcionált sugárterápiájának korai eredményei alapján az utóbbi években a prosztatadaganat kezelése egyre inkább hipofrakcionáltan történik, így egyre több publikáció születik az eredményekről és a módszer hatékonyságáról. Egy, a 2015-ös év végén megjelent, publikációban az életminőség szempontjából vizsgálták a dóziseszkaláció hatását három különböző HFRT-sémával [10]. Azon túl, hogy fokozottabb terápiás hatást várhatunk el tőle, csökken a kezelési idő is. Ebben a vizsgálatban főként alacsony és közepes kockázatú betegek hipofrakcionált kezelésre adott toleranciát vizsgálták. Három fajta frakcionálási sémát választottak ki: 64,7 Gy 22 frakcióban (2,94 Gy/frakció), 58,08 Gy 16 frakcióban (3,63 Gy/frakció) és 51,6 Gy 12 frakcióban (4 Gy/frakció). A frakciódózisok kiválasztásánál azt tartották szem előtt, hogy az ekvivalens kései mellékhatások megegyezzenek a biológiai izoeffektív (EQD₂) 75-77 Gy dózissal ($\alpha/\beta = 3$ Gy). A kezelések heti négy alkalommal történtek, viszont az akut mellékhatások függvényében öt alkalomra is növelhették, ami megfelel a jelenleg általunk használt protokollnak. Céltérfogatként a prosztatát és a vesicula seminalist külön határozták meg és minden esetben IMRT technikát használtak a tervezéshez. A 3 éves utánkövetés alatt nem tudtak statisztikai különbséget megmutatni a három séma között az életminőség szempontjából.

2015-ben H. Yamazaki és munkatársai foglalták össze az lokalizált prosztatata daganat hipofrakcionált sugárterápiájának vizsgálatait [18]. Az általuk készített táblázatban lehetett találni egy olyan frakcionálási sémát, melyet ebben a dolgozatban használtam [20]. Ez egy korai munka, melyben összehasonlították a biológiai relapszusmentes túlélést a hipofrakcionált és normál frakcionálású sugárterápia között. Mindkét frakcionálási séma megegyezett az ebben a dolgozatban használt előírásokkal. Konklúzióként megfogalmazták, hogy a kevesebb, mint 30 hónapos követési idő után a biokémiai relapszusmentes túlélés összehasonlítható volt a két karon. A rectum kései mellékhatásainak csökkenését tekintve a hipofrakcionálás előnyösebb módnak bizonyult a lokalizált prosztatata daganat kezelésében.

Idén tavasszal egy másik tanulmány is bemutatásra került a korai mellékhatások vizsgálatában [17]. A megnövelt frakciódózis a lineáris kvadratikus sugárbiológiai modell alapján súlyosabb korai mellékhatásokat eredményezhet. A prosztatata tumoroknál alkalmazott 2,5-4 Gy közepesen megemelt frakciódózisnak számít, hiszen extracraniális szeterotaxiás besugárzásnál ennek többszöröse is lehet az egy kezelésben leadott dózis. A megnövelt frakciódózist a szakirodalomban extra szünnapok beiktatásával csökkentik, vagyis hetente kevesebb, mint öt kezelést kap a beteg. A publikációban felállított kezelési séma sugárbiológiai modell alapján történt. Előzetesen 80 beteg DVH-ja került elemzésre az egészséges szövet károsodásának valószínűsége (NTCP) és a tumor kontroll valószínűsége (TCP) szempontjából. Olyan sémákat kerestek, melyben azonos TCP mellett azonos NTCP feltételezhető az akut és késői rectum és hólyag mellékhatások tekintetében. Ezek alapján két kezelési javaslatot állítottak fel csak a prosztatata, valamint a prosztatata és a pvs kezeléséhez. Az előbbinél 20-szor 3 Gy-t javasoltak, heti 4 alkalommal, mely 77 Gy teljes dózissal felel meg hagyományos kezeléssel. Az utóbbi esetben pedig két céltérfogatot definiáltak: PTV2-nek nevezték a prosztatát és a vesicula seminalis kétharmadát tartalmazó, valamint PTV1-nek pedig a csak a prosztatát magába foglaló térfogatot. Az utóbbira 21-22 alkalommal 2 Gy volt előírva, az előbbire pedig 21-22-szer 3 Gy. Ebben az esetben a besugárzás szimultán integrált boost módon, RapidArc technikával történt. Konklúzióként levonták, hogy a prosztatata hipofrakcionált sugárterápiája a megadott frakcionálás szerint heti 3 vagy 4 alkalommal elfogadható korai toxicitást eredményez. A tervezőrendszer sugárbiológiai modellje nem áll rendelkezésünkre, ezért nem tudtuk alkalmazni az Intézeti hipofrakcionálási protokoll felállításához. A fenti eredmények azonban mindenképpen javasolják a heti kezelési alkalmak csökkentését az akut mellékhatások visszaszorítása érdekében, ami lehetőséget mutat az Intézeti hipofrakcionálási protokoll felülvizsgálatára sugárbiológiai szempontból.

6 Következtetés

A diplomamunkámban végezett elemzés során a normál szöveti dózisterhelésre fókuszáltam. A dozimetriai paraméterek eredményei nagyon hasonlóak a normál frakcionálási sémára vonatkozóan. Nagyobb eltéréseket a kismedencei régió besugárzása esetén a RapidArc technikával kaptam, ami egyértelműen bizonyította, hogy ez a legalkalmasabb kezelési mód az ép szövetek tekintetében. Ennél a technikánál a normál szöveti dózisterhelés 15 Gy alatt nagyobb, mint a többi technika esetén, míg 20 Gy felett egyértelműen jobb, mint a Sliding Window, illetve Step-and-Shoot technikák. A másik két céltérfogat, elhelyezkedése és kiterjedése miatt, dozimetriai paramétereinek elemzésében a 3D-CRT és a Sliding Window IMRT technikák is megfelelő eredményt adtak. Így a rövidebb kezelési idő miatt (13. táblázat) az előbbi technika előnyösebb lehet.

A hipofrakcionált besugárzási tervek esetében a normál szöveti terhelés szempontjából egyértelműen a RapidArc technika javasolt. Emellett, a normál frakcionálású tervekkel összehasonlítva látható, hogy a védendő és normál szövetek védelme szempontjából hasonló eredményeket ad. Abban az esetben tehát, ha a hipofrakcionált kezelés megvalósítható, a beteg kényelme szempontjából ez a kedvezőbb kezelési mód.

Kitekintésként elmondható, hogy a diplomamunkámban elvégzett munka egy nagyobb vizsgálat kezdete csak. A betegszám növelésével megbízhatóbb statisztikai vizsgálat alapján biztosabb következtetéseket lehet majd levonni az ideális technika kiválasztására vonatkozóan. A nemzetközi szakirodalomban közölt publikációk főként a korai és kései mellékhatásokkal foglalkoznak, kihagyva a besugárzás tervezés részleteinek elemzését. A terveket jellemző homogenitás, konformitás és tervminőségi indexek nem alkalmazhatók egyértelműen több céltérfogatos terv esetén és sajnos, ezért az indexek egyértelmű definiálása szükséges a további vizsgálatokhoz.

7 Összefoglalás

Diplomamunkám elkészítéséhez áttekinttem a két általam használt besugárzás tervező rendszer működését és tulajdonságait a fotondózis-számítás és az optimalizálás szempontjából. A különböző technikákkal készült besugárzási terveket Varian Eclipse v11.0 és Philips Pinnacle v9.8 tervezőrendszerrel készítettem el.

A besugárzási technikák összehasonlításához öt magas kockázatú prosztata daganatos beteget választottam ki. Az Országos Onkológiai Intézet protokollja szerint az általam kiválasztott betegek hagyományos frakcionálással (2 Gy/nap) összesen 44 Gy, 60 Gy és 78 Gy összdózist, vagy szimultán integrált boost technikával 50,4 Gy/1,8 Gy, 57,4 Gy/2,05 Gy és 70 Gy/2,5 Gy összdózist kaptak a kismedencei nyirokcsomó-régiók, a vesicula seminalis és a prosztata területére, ebben a sorrendben. A tervek összehasonlításához a dózis-térfogat hisztogramból kinyert dozimetriai paraméterek elemzését végeztem el. A kismedencei védendő szervek a rectum, hólyag és a kétoldali csípő voltak.

- A tervek minőségi jellemzésére homogenitás indexet és konformitás számot használtam. A homogenitás index nem adott egyértelmű eredményt a technikák összehasonlításában. A konformitás szám, ezzel ellentétben, a várakozásnak megfelelően alakult, a két hipofrakcionált terv konformálisabbnak bizonyult.
- Normál szöveti hengerek dózisterhelését az alkalmazott technika függvényében vizsgáltam. Az eredményekből elmondható, hogy a RapidArc technika főleg a bőrhöz közeli hengerekben növeli az alacsony dózis terhelést. A 15 Gy-nél magasabb dózisparaméterek esetében viszont már nincs különbség a RapidArc-ot tartalmazó és nem tartalmazó technikák között. Az eredmények alapján az Arc+Box és az Arc+SW technika mondható a legkedvezőbbnek. A SIB Eclipse szintén hasonló ezekhez, azonban a SIB Pinnacle mindegyik hengerben kimagasló értékeket ad.
- Normál frakcionálási sémánál a kismedencei régió besugárzása több szempontból is RapidArc technikával javasolt. A másik két céltérfogat esetében a 3D-CRT hasonló eredményeket adott, mint a Sliding Window IMRT technika.
- A hipofrakcionált besugárzási terveknél egyértelműen RapidArc technika javasolt a normál szöveti terhelés szempontjából. Emellett, a normál frakcionálású tervekkel összehasonlítva belátható, hogy a védendő és normál szövetek védelme szempontjából hasonló eredményeket ad.
- Abban az esetben, ha a hipofrakcionált kezelés megvalósítható, a beteg kényelme szempontjából ez a legkedvezőbb kezelési mód.

8 Rövidítésjegyzék

Rövidítés	Idegen nyelvű feloldás	Magyar megfelelő
3D-CRT	three dimension conformal radiotherapy	háromdimenziós konformális sugárterápia
AAA	anisotropic analytical algorithm	anizotróp analitikus algoritmus
ADAC	adaptive convolve	adaptív konvolúció
BED	biologically effective dose	biológiailag effektív dózis
bRFS	biochemical relapse-free survival	biokémiai relapszusmentes túlélés
CFRT	conventionally fractionated radiotherapy	konvencionális frakcionálású sugárterápia
CN	conformity number	konformitás szám
CT	Computed Tomography	komputertomográf
DMLC	dynamic multileaf collimator	dinamikus sokleveles kollimátor
DMPO	direct machine parameter optimization	optimalizálási eljárás, mely figyelembe veszi a besugárzó készülék diszkrét paramétereit is
DVH	dose-volume histogram	dózis-térfogat hisztogram
DVO	dose volume optimizer	optimalizáló algoritmus, mely előre meghatározott célkitűzések alapján, iteratív módon meghatározza az optimális mező alakot és intenzitást
D_{xx}		az a dózis, amit a térfogat minimum xx százaléka kap meg
EQD₂		biológiai izoeffektív dózis
GS	Gleason score	
Gy	gray	gray
HDR	high dose rate	magas dózisteljesítmény
HFRT	hypofractionated radiotherapy	hipofrakcionált sugárterápia
HI	homogeneity index	homogenitás index
ICRU	International Commission on Radiation Unites and Measurements	
IMRT	intensity-modulated radiotherapy	intenzitásmodulált sugárterápia
LDR	low dose rate	alacsony dózisteljesítmény

MLC	multileaf collimator	sokleveles kollimátor
MRDC	multi-resolution dose calculation	gyors dózisszámító algoritmus, melyet az optimalizálás során alkalmazva megnöveli annak hatékonyságát
MU	monitor unit	monitor egység
NTCP	normal tissue control probability	egészséges szövet károsodásának valószínűsége
NTO	normal tissue objective	normál szöveti célkitűzés
ODM	opening density matrix	kezdeti sűrűségmátrix
PGO	plan geometry optimizer	geometriai optimalizáló algoritmus, mely előre meghatározott elvek alapján kiválasztja a legmegfelelőbb elrendezést
PRO	progressive resolution optimizer	optimalizáló algoritmus, mely a felhasználó által megadott célkitűzések alapján RapidArc tervet készít
prostatata	prostate	dűlmirigy
PSA	prostate-specific antigen	prostataspecifikus antigén
PTV	planning target volume	tervezési céltérfogat
RapidArc		forgóíves besugárzási technika
rectum	rectum	végbél
RI	reference isodose	referencia izodózis
RMS	root mean square	négyzetes közép
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group	
SIB	simultaneous integrated boost	szimultán integrált boost
SSD	source-to-surface distance	fókusz-bőr távolság
SW	sliding window	
TCP	tumour control probability	tumor kontroll valószínűsége
TV	target volume	céltérfogat
V_{xx}		az a térfogat, mely az előírt dózis legalább xx százalékát kapja meg
vesicula seminalis	vesicula seminalis	ondóhólyag

9 Ábrajegyzék

1. ábra Modell a lineáris gyorsító fejből kijövő széles nyaláb keskeny nyalábokra való felosztására [3].....	6
2. ábra Céltérfogatok. PTV kismedence: kismedencei nyirokcsomó-régió; PTV vesicula seminalis; PTV prosztata.....	12
3. ábra Védendő szervek: rectum, hólyag, bal és jobb csípő.....	13
4. ábra ARC+Box mezőelrendezés.....	18
5. ábra Step-and-Shoot tervek mezőelrendezése.....	19
6. ábra ARC+SW mezőelrendezés.....	20
7. ábra SIB segédkontúrok egy transzverzális CT-szeletben.....	22
8. ábra Optimalizáláshoz használt normál szövet Philips Pinnacle tervezőrendszerben, transzverzális és koronális síkban.....	24
9. ábra Egy normál (felső) és egy SIB (alsó) besugárzási terv kiértékeléséhez használt DVH piros: PTV pros; zöld: PTV pvs; kék: PTV kismedence; sárga: hólyag; barna: rectum; narancssárga: jobb csípő; sötétzöld: bal csípő; szaggatott narancssárga: pvs - pros; szaggatott világoskék: pvs – (pros + 3 mm); szaggatott lila: kismed – pvs; szaggatott türkiz: kismed – (pvs + 5 mm).....	25
10. ábra Normál szöveti hengerek egy transzverzális CT-képen. N1 a legkülső, N6 pedig a legbelső henger.....	28
11. ábra Céltérfogatok átlag dózisa, egy oszlop az öt beteg átlagát mutatja (az oszlopok tetején lévő hibásáv a technikán belüli, betegek közti szórást jelöli).....	30
12. ábra Védendő szervek térfogat-paraméterei. Piros vonal jelöli az adott paraméterre megszabott korlátot.....	32
13. ábra Védendő szervek átlag dózisa (az oszlopokon lévő hibásáv a technikán belüli, betegek közti szórást jelöli).....	32

14. ábra Az összesített tervek térfogattal súlyozott homogenitás indexe betegenként folytonos vonal jelöli az egyes technikákra számolt átlagot; a hibasáv az átlag körüli szórást mutatja	33
15. ábra Az összesített tervek homogenitás indexe betegenként Folytonos vonal jelöli az egyes technikákra számolt átlagot. A hibasáv az átlag körüli szórást mutatja.....	34
16. ábra Az összesített tervek konformitás számai betegenként Folytonos vonal jelöli az egyes technikákra számolt átlagot. A hibasáv az átlag körüli szórást mutatja	35
17. ábra Normál szöveti hengerek - V_5 Gy.....	36
18. ábra Normál szöveti hengerek - V_{10} Gy	36
19. ábra Normál szöveti hengerek - V_{15} Gy	37
20. ábra Normál szöveti hengerek - V_{20} Gy	38
21. ábra Normál szöveti hengerek - V_{30} Gy	38

10 Táblázatjegyzék

1. táblázat Prostatata sugárterápiás kezelésének lehetőségei kockázati csoportok szerint (Országos Onkológiai Intézet Sugárterápiás Centrumának kezelési protokollja) kismed: kismedencei nyirokcsomó-régió; pvs: vesicula seminalis; pros: prostatata; PTV: tervezési céltérfogat.....	11
2. táblázat Védendő szervek teleterápiás dóziskorlátai 2 Gy frakció dózis esetén.....	13
3. táblázat Védendő szervek dóziskorlátai szimultán integrált boost technika esetén	15
4. táblázat Siemens Artiste gyorsító technikai adatai	16
5. táblázat Varian TrueBeam gyorsító mechanikai specifikációja [3].....	16
6. táblázat Besugárzási tervek jelölése és technikái	17
7. táblázat Normál fracionálású besugárzási terek optimalizálási feltételrendszere a céltérfogatokra (PTV kismed, RapidArc technikával történő besugárzása), a fontosság egy relatív, önkényes paraméter Upper: maximumkritérium a térfogatra; Lower: minimumkritérium a térfogatra	21
8. táblázat NTO paraméterei.....	22
9. táblázat SIB optimalizálási protokoll Eclipse tervezőrendszeren, a fontosság egy relatív, önkényes paraméter Upper: maximumkritérium a térfogatra; Lower: minimumkritérium a térfogatra.....	23
10. táblázat SIB optimalizálási protokoll Pinnacle tervezőrendszeren, a fontosság egy relatív, önkényes paraméter Max Dose: maximumkritérium a térfogatra; Min DVH: minimális kritérium az adott térfogat egy részének dózisellátottságára; Con (constrain): ezt a feltétel a tervezőrendszer mindenképpen teljesíti.....	24
11. táblázat Kigyűjtött dozimetriai paraméterek RI: referenciaizodózis, adott céltérfogat esetén az előírt dózis 95%-a	26
12. táblázat Céltérfogatok átlag dozimetriai paraméterei	31
13. táblázat A céltérfogatokra alkalmazott technikák átlag monitor egységei (MU).....	31
14. táblázat Normál szöveti hengerek dozimetriai paraméterei az összesített tervekben....	55

15. táblázat SIB tervek dozimetriai paramétere	56
16. táblázat Védendő szervek dozimetriai paramétere az összesített tervekben	57
17. táblázat Egycéltérfogatos tervek dozimetriai paramétere	58

11 Irodalomjegyzék

- [1] M. Aspradakis, Pencil kernel models for photon dose calculation, Dose modelling and verification in external beam radiotherapy ESTRO Teaching Course Material, 2016.
- [2] M. G. Carolan, Pencil beam dose calculation algorithm, 2010.
URL <http://radonc.wdfiles.com/local--files/pencilbeamalgorithm/PencilBeamDoseCalculationAlgorithm.pdf>
- [3] TrueBeam™ System Specification, Varian Medical Systems
- [4] P³IMRT használati útmutató, Philips Medical System 9.8 kiadás
- [5] Sugárterápia, Németh Gy., Springer Tudományos Kiadó Kft., 2001. ISBN 9636991529
- [6] Prescribing, recording, and reporting Intensity-Modulated Photon-Beam Therapy (IMRT), ICRU Report 83
- [7] Sugárbiológia tankönyv, Pesznyák Cs. és Sáfrány G., OSSKI, 2013. URL http://www.osski.hu/kiadvanyok/sugbiol/sugarbiologia_tankonyv.pdf
- [8] S. M. Bentzen *et al.*, Quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic (QUANTEC): An introduction to the scientific issues, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* Vol. 76. S3-9
- [9] W. M. Wong *et al.*, The Case for Hypofractionation of Localized Prostate Cancer, *Review in Urology* Vol. 15. 113-117
- [10] J. V. Brower *et al.*, Quality of life outcomes from a dose-per-fraction escalation trial of hypofractionation in prostate cancer, *Radiotherapy and Oncology* Vol. 118. 99-104
- [11] E. E. Yeoh *et al.*, Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate carcinoma: final results of phase III randomized trial, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* Vol. 81. 1271-1278
- [12] A. Pollack *et al.*, Dosimetry and preliminary acute toxicity in the first 100 men treated for prostate cancer on a randomized hypofractionation dose escalation trial, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* Vol. 64 518-526
- [13] J. Deng *et al.*, The MLC tongue-and-groove effect on IMRT dose distributions, *Phys. Med. Biol.* Vol. 46. 1039-1060

- [14] Bencsik B., Intenzitásmodulált besugárzási tervek dozimetriai elemzése fej-nyak tumoros betegek esetében, BSc. szakdolgozat
- [15] L. Feuvret *et al.*, Conformity Index: A review, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* Vol. 64. 333-342
- [16] B. Bencsik *et al.*, Comparison of normal tissue dosimetry for 3D-CRT, Step and Shoot and Sliding Window IMRT techniques in prostate irradiations, AAMP 2014 poszter
- [17] P. Krupa *et al.*, Early toxicity of hypofractionated radiotherapy for prostate cancer, *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.*, 2016.
- [18] H. Yamazaki *et al.*, Hypofractionated Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: A Challenging Accelerated Hypofractionated Radiotherapy, *Anticancer Research* 35. 5167-5178
- [19] S. Junius *et al.*, Hypofractionated intensity modulated irradiation for localized prostate cancer, results from a Phase I/II feasibility study, *Radiation Oncology* Vol. 2. 29-36
- [20] P. A. Kupelian *et al.*, Preliminary observations on biochemical relapse-free survival rates after short-course intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2,5 Gy/fraction) for localized prostate cancer, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* Vol. 53. 904-912
- [21] H. Lukka *et al.*, Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer, *J. Clin. Oncol.* Vol. 23. 6132-6138
- [22] S. Jain *et al.*, The effect of radiation technique and bladder filling on the acute toxicity of pelvic radiotherapy for localized high risk prostate cancer, *Radiotherapy and Oncology* Vol. 105. 193-197

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Pesznyák Csillának, diplomamunkám megírásához nyújtott segítségével és támogatásáért. Lelkesítésének és szakmai tanácsainak köszönhetően sikerült alaposan megismernem a sugárterápia modern lehetőségeit.

Köszönöm továbbá Prof. dr. Polgár Csabának és Dr. Major Tibornak, hogy lehetőségem volt az Országos Onkológiai Intézetben elérhető besugárzástervező rendszereket használni.

Hálás vagyok Dr. Ágoston Péternek, Dr. Jorgo Klitonnak és minden munkatársamnak hasznos tanácsaikért és ötleteikért.

Diplomamunkám nem jöhetett volna létre vőlegényem és családom szerető támogatása nélkül.

Melléklet: Egy beteg dozimetriai elemzéséhez szükséges adatok

14. táblázat Normál szöveti hengerek dozimetriai paramétereit az összesített tervekben

Beteg kód	SIB01					
	Arc+Box	SW+Box	Arc+SW	SW	SIB	SIB Pinnacle
N1 V (cm³)	1584,4	1584,4	1584,4	1584,4	1584,4	1592,1
V _{5 Gy} (%)	91,0	82,6	91,7	87,1	90,9	76,0
V _{10 Gy} (%)	56,4	53,2	57,8	52,0	60,5	55,0
V _{15 Gy} (%)	28,2	27,5	29,9	27,4	28,2	41,7
V _{20 Gy} (%)	10,3	11,2	8,1	11,8	11,0	21,4
V _{30 Gy} (%)	0,2	1,0	0	0,3	0,9	2,1
N2 V (cm³)	1575,2	1575,2	1575,2	1575,2	1575,2	1434,7
V _{5 Gy} (%)	94,0	89,2	95,0	92,8	93,7	91,0
V _{10 Gy} (%)	75,1	65,2	76,9	63,8	78,3	68,2
V _{15 Gy} (%)	44,5	46,0	47,7	44,5	46,7	59,8
V _{20 Gy} (%)	24,6	25,7	25,6	26,9	24,2	46,0
V _{30 Gy} (%)	3,4	4,3	1,1	3,2	4,6	9,8
N3 V (cm³)	1469,7	1469,7	1469,7	1469,7	1469,7	1408,2
V _{5 Gy} (%)	95,4	93,7	96,5	96,0	95,0	95,0
V _{10 Gy} (%)	82,7	71,7	83,8	70,6	83,0	74,3
V _{15 Gy} (%)	53,1	55,0	55,3	53,4	57,0	65,6
V _{20 Gy} (%)	33,4	33,4	35,0	35,0	32,5	53,3
V _{30 Gy} (%)	7,6	8,5	4,3	7,3	8,3	13,7
N4 V (cm³)	1358,8	1358,8	1358,8	1358,8	1358,8	1229,6
V _{5 Gy} (%)	96,8	96,8	97,8	97,9	96,3	97,1
V _{10 Gy} (%)	87,3	78,3	87,8	77,4	86,4	78,5
V _{15 Gy} (%)	60,3	64,2	61,9	62,2	64,2	69,7
V _{20 Gy} (%)	41,0	41,4	42,2	41,9	40,0	57,0
V _{30 Gy} (%)	12,7	11,9	10,6	11,6	13,9	18,8
N5 V (cm³)	1246,3	1246,3	1246,3	1246,3	1246,3	1124,3
V _{5 Gy} (%)	98,2	98,4	98,9	98,8	97,5	98,3
V _{10 Gy} (%)	91,1	84,9	91,7	84,8	89,6	83,1
V _{15 Gy} (%)	69,5	71,4	69,8	69,4	71,8	74,0
V _{20 Gy} (%)	48,9	52,1	49,0	50,8	47,6	60,8
V _{30 Gy} (%)	18,8	16,9	18,6	17,7	20,3	25,8
N6 V (cm³)	1145,8	1145,8	1145,8	1145,8	1145,8	1012,9
V _{5 Gy} (%)	99,3	99,4	99,6	99,4	98,4	99,0
V _{10 Gy} (%)	94,2	90,4	94,7	92,3	92,4	87,1
V _{15 Gy} (%)	79,6	79,7	79,4	76,8	80,3	77,9
V _{20 Gy} (%)	59,5	62,6	59,1	60,8	57,2	65,5
V _{30 Gy} (%)	27,5	25,9	26,2	26,0	28,9	33,6

15. táblázat SIB tervek dozimetriai paramétereit

Beteg kód	SIB01		Beteg kód	SIB01		
	Terv neve	SIB		SIB Pinnacle	Terv neve	SIB
PTV Kismed V (cm ³)	Min dózis (cGy)	1032,7	1041,4	Rectum V (cm ³)	91,3	93,1
	Max dózis (cGy)	4125,2	3727,8	Átlagdózis (cGy)	3979,5	4299,8
	Átlagdózis (cGy)	7387,3	7457,7	V45.45 Gy (%)	28,1	38,9
	V _{47,88 Gy} (cm ³)	5335,1	5302,3	V63.63 Gy (%)	5,1	4,3
	V _{47,88 Gy} (%)	1005,5	1025,4	V47,88 Gy (%)	23,4	29,7
		97,4	98,5	V54,53 Gy (%)	12,8	10,6
PTV pvs V (cm ³)	Min dózis (cGy)	146,2	149,3	V66,5 Gy (%)	3,7	2,9
	Max dózis (cGy)	5269,6	5111,3	Hólyag V (cm ³)	456,7	460,6
	Átlagdózis (cGy)	7387,3	7457,7	Átlagdózis (cGy)	4353,7	3576,8
	V _{54,53 Gy} (cm ³)	6713,4	6582,2	V45.45 Gy (%)	42,9	38,9
	V _{54,53 Gy} (%)	146,0	147,5	V63.63 Gy (%)	4,3	3,2
		99,9	98,8	V47,88 Gy (%)	38,3	21,8
PTV pros V (cm ³)	Min dózis (cGy)	74,8	77,5	V54,53 Gy (%)	10,47	8,1
	Max dózis (cGy)	6542,3	6085,1	V66,5 Gy (%)	3,5	3,2
	Átlagdózis (cGy)	7387,3	7457,7	Bal csípő V (cm ³)	72,4	75,1
	V _{66,5 Gy} (cm ³)	7157,5	7051,4	Átlagdózis (cGy)	3033,1	3209,7
	V _{66,5 Gy} (%)	74,7	73,2	V45.45 Gy (%)	2,9	6,3
		99,9	94,9	V47,88 Gy (%)	0,5	3,3
PTV kismed-(pvs+5mm) V (cm ³)	Min dózis (cGy)	842,1	851,2	V54,53 Gy (%)	0	0
	Max dózis (cGy)	4125,2	3727,8	V66,5 Gy (%)	0	0
	Átlagdózis (cGy)	5631	5895,7	Jobb csípő V (cm ³)	78,9	81,2
	V _{47,88 Gy} (cm ³)	5083,2	5066,1	Átlagdózis (cGy)	3139,9	3384
	V _{47,88 Gy} (%)	815,0	835,4	V45.45 Gy (%)	2,7	6,1
		96,8	98,2	V47,88 Gy (%)	0,1	20,1
PTV pvs-(pros+3mm) V (cm ³)	Min dózis (cGy)	30,6	37,3	V54,53 Gy (%)	0	0
	Max dózis (cGy)	5269,6	5111,3	V66,5 Gy (%)	0	0
	Átlagdózis (cGy)	6655,2	6479,9			
	V _{54,53 Gy} (cm ³)	5946,9	5821,5			
	V _{54,53 Gy} (%)	30,4	35,5			
		99,5	95,2			

16. táblázat Védendő szervek dozimetriai paraméterei az összesített tervekben

Betegkód	SIB01					
	Terv neve	Arc+Box	SW+Box	Arc+SW	SW	SIB
V (cm³)	91,3	91,3	91,3	91,3	91,3	93,1
Rectum átlag dózis (cGy)	4573,1	4684,6	4224,8	4336,3	3979,5	4299,8
Rectum V_{45,45 Gy/V50 Gy} (%)	32,7	31,6	26,0	24,9	28,1	38,9
Rectum V_{63,63 Gy/V70 Gy} (%)	6,5	5,9	7,5	7,1	5,1	4,3
Rectum V_{41,8 Gy/47,88 Gy} (%)	52,5	55,6	40,1	40,5	23,4	29,7
Rectum V_{57 Gy/54,53 Gy} (%)	23,2	21,7	18,8	17,8	12,8	10,6
Rectum V_{74,1 Gy/66,5 Gy} (%)	3,9	3,4	4,3	3,8	3,7	2,9
V (cm³)	456,7	456,7	456,7	456,7	456,7	460,6
Hólyag átlag dózis (cGy)	4562,9	3780,5	4372,4	3589,9	4353,7	3576,8
Hólyag V_{45,45 Gy/V50 Gy} (%)	25,5	18,9	18,9	15,9	42,9	38,9
Hólyag V_{63,63 Gy/V70 Gy} (%)	8,8	8,0	6,6	6,2	4,3	3,2
Hólyag V_{41,8 Gy/47,88 Gy} (%)	51,1	32,7	44,2	28,9	38,3	21,8
Hólyag V_{57 Gy/54,53 Gy} (%)	16,4	14,5	13,1	11,9	10,4	8,1
Hólyag V_{74,1 Gy/66,5 Gy} (%)	6,5	6,0	5,1	4,8	3,5	3,2
V (cm³)	72,4	72,4	72,4	72,4	72,4	75,1
Bal csípő átlag dózis (cGy)	3460,2	344,9	3027,3	3042,0	3033,1	3209,7
Bal csípő V_{45,45 Gy/V50 Gy} (%)	6,1	3,2	1,0	1,0	2,9	6,3
Bal csípő V_{41,8 Gy/47,88 Gy} (%)	26,6	32,0	9,0	5,3	0,5	3,3
Bal csípő V_{57 Gy/54,53 Gy} (%)	1,0	0,8	0	0	0	0
Bal csípő V_{74,1 Gy/66,5 Gy} (%)	0	0	0	0	0	0
V (cm³)	78,9	78,9	78,9	78,9	78,9	81,2
Jobb csípő átlag dózis (cGy)	3517,8	3500,0	3083,2	3065,4	3139,9	3384,0
Jobb csípő V_{45,45 Gy/V50 Gy} (%)	5,8	2,8	1,3	0,6	2,6	6,1
Jobb csípő V_{41,8 Gy/47,88 Gy} (%)	21,3	38,5	7,8	5,7	0,1	20,1
Jobb csípő V_{57 Gy/54,53 Gy} (%)	1,3	0,5	0	0	0	0
Jobb csípő V_{74,1 Gy/66,5 Gy} (%)	0	0	0	0	0	0

17. táblázat Egycéltérfogatos tervek dozimetriai paramétereit

Betegkód	SIB01					
	Kismed	Kismed	PVS	PVS	PROS	PROS
Céltérfogat	Arc	SW	SW	Box	SW	Box
Céltérfogat V (cm³)	1032,7	1032,7	146,2	146,2	74,8	74,8
Minimum dózis (cGy)	2955,3	3098,9	1417,1	1467,6	1630,0	1661,8
Maximum dózis (cGy)	4840,3	4798,2	1654,9	1640,7	1885,3	1886,9
Átlagdózis (cGy)	4481,5	4464,5	1614,4	1600,7	1855,5	1831,5
V_{41,8 Gy/15,2 Gy/17,1 Gy} (cm³)	1012,0	1012,0	145,9	145,5	74,7	74,1
V_{41,8 Gy/15,2 Gy/17,1 Gy} (%)	98,0	98,0	99,8	99,5	99,8	99,0
V_{39,6 Gy/14,4 Gy/16,2 Gy} (%)	99,8	99,6	100,0	100,0	100,0	100,0
V_{47,08 Gy/17,12 Gy/19,26 Gy} (%)	1,1	1,8	0	0	0	0
D₂ (cGy)	4687,5	4704,7	1638,5	1635,1	1881,9	1882,9
D₉₈ (cGy)	4180,0	4180,0	1562,0	1534,4	1769,6	1724,8
D₅₀ (cGy)	4494,0	4457,2	1619,9	1606,5	1867,6	1840,1
BODY V (cm³)	30335,8	30335,8	30335,8	30335,8	30335,8	30335,8
V_{41,8 Gy/15,2 Gy/17,1 Gy} (%)	4,1	3,8	0,6	0,7	0,3	0,3
V_{41,8 Gy/15,2 Gy/17,1 Gy} (cm³)	1233,8	1157,0	167,5	203,6	92,6	101,4