



MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**Dóziseloszlások kvantitatív elemzése emlő- és prosztatadaganatok
brachyterápiás tűzdeléseinél: a Párizs-i dozimetriai rendszertől a
képvezérelt, inverz optimalizálásig**

Major Tibor



Budapest, 2017

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	3
2. Célkítűzések	3
3. Vizsgálatok és módszerek	5
3.1 Dozimetriai rendszerek összehasonlítása szabályos geometriájú céltérfogatoknál	5
3.2 Dozimetriai rendszerek összehasonlítása hagyományos és optimalizált emlő- tűzdeléseknél	5
3.3 Emlőtűzdelés és ballon brachyterápia dozimetriai összehasonlítása	6
3.4 CT-képvezérelt emlőtűzdelések dozimetriai jellemzése	7
3.5 Emlőtűzdelés vs. külső sugárterápia részleges emlőbesugárzásnál	7
3.5.1 Tűzdelés vs. konformális külső sugárterápia	7
3.5.2 Tűzdelés vs. intenzitásmodulált sugárterápia (IMRT)	8
3.6 Céltérfogat meghatározásának pontatlansága emlő brachyterápiánál	8
3.7 Ajánlások a céltérfogat meghatározására és kontúrozására emlőbesugárzásnál	8
3.8 Prosztatatűzdelések LDR és HDR sugárforrásokkal	9
3.8.1 Szabad vs. kötött LDR sugárforrásos prosztatatűzdelés	9
3.8.2 LDR és HDR prosztatatűzdelések dozimetriai összehasonlítása	9
4. Eredmények	10
4.1 Dozimetriai rendszerek összehasonlítása szabályos geometriájú céltérfogatoknál	10
4.2 Dozimetriai rendszerek összehasonlítása hagyományos és optimalizált emlő- tűzdeléseknél	10
4.3 Emlőtűzdelés és ballon brachyterápia dozimetriai összehasonlítása	11

4.4 CT-képvezérelt emlőtűzdelések dozimetriai jellemzése	12
4.5 Emlőtűzdelés vs. külső sugárterápia részleges emlőbesugárzásnál	14
4.5.1 Emlőtűzdelés vs. konformális külső sugárterápia	14
4.5.2 Emlőtűzdelés vs. intenzitásmodulált sugárterápia (IMRT).....	15
4.6 Céltérfogat meghatározásának pontatlansága emlő brachyterápiánál.....	17
4.7 Ajánlások a céltérfogat meghatározására és kontúrozására emlőbesugárzásnál.....	19
4.8 Prosztatatűzdelések LDR és HDR sugárforrásokkal.....	21
4.8.1 Szabad vs. kötött LDR sugárforrásos prosztatatűzdelés	21
4.8.2 LDR és HDR prosztatatűzdelések dozimetriai összehasonlítása	22
5. Következtetések és az eredmények alkalmazhatósága a klinikai gyakorlatban	26
6. Az értekezés alapjául szolgáló dolgozatok jegyzéke.....	28
7. Köszönetnyilvánítás	32

1. Bevezetés

Az elmúlt évtizedek technológiai fejlődése a brachyterápiában (BT) olyan új besugárzási lehetőségek megjelenéséhez vezetett, melyek már túllépnek a klasszikus dozimetriai rendszerek keretein. Új kisméretű, nagy aktivitású sugárforrások kifejlesztése (például Ir-192), a távvezérelt utántöltéses technika megjelenése, a metszetképalkotó eljárások, valamint a számítógépes dozimetria alkalmazása a hagyományos kezelésektől jelentősen eltérő besugárzási módszerek klinikai bevezetését tették lehetővé.

Intézetünkben nagy hagyománya van az emlő- és prosztatadaganatok szövetközi brachyterápiájának. Részleges vagy parciális emlőbesugárzásnál az eltávolított daganat helyét (tumorágy), ill. 1-2 cm-es környezetét sugarazzuk be, lehetővé téve a nagyobb frakciódózisú, csökkentett számú frakcióval végzett besugárzást, amit APBI-nek („accelerated partial breast irradiation”) hívunk. Prosztata BT-t kezdetben „boost” kezelésként végeztünk, majd 2015-ben egy randomizált klinikai vizsgálat keretében elkezdtuk a HDR afterloading technikával végzett egyedüli (monoterápiás) prosztatátűzdelést is. Közben 2008-ban bevezettük a permanens izotóp beültetési technikát kis aktivitású I-125 sugárforrásokkal („seeds”), kezdetben ún. szabad („loose”), majd később kötött sugárforrásokat („stranded”) használva.

Annak ellenére, hogy a háromdimenziós (3D-s) brachyterápiás tervezés a sugárterápiás központokban ma már rutinszerű eljárásnak számít, a forrásmegállási időre történő dózisoptimalizálásoknak, ill. a különböző tűzdelési paraméterek dózis-térfogat viszonyokra kifejtett hatásának a részletes tanulmányozását a HDR-es léptető sugárforrásos emlő-tűzdeléseknél nem végezték el. A I-125 izotóppal végzett prosztatátűzdelések dozimetriája jól megalapozott, de az Ir-192-vel való összehasonlítását részleteiben még nem vizsgálták. Ezért választottam kutatási témaként az utántöltéses eljárással és nagy dózisteljesítményű Ir-192 sugárforrással végzett BT-s emlőtűzdelések dóziseloszlásainak dózis-térfogati paraméterekkel történő kvantitatív kiértékelését, valamint a prosztatátűzdelések dozimetriai vizsgálatát.

2. Célkitűzések

- Szabályos alakú tervezési céltérfogatoknál a céltérfogatra és az azt körülvevő ép szövetek térfogatára vonatkoztatott térfogati indexek meghatározása optimalizált és nem optimalizált brachyterápiás tűzdeléseknél. Az optimális aktív hosszak meghatározása, majd a klasszikus Párizs-i dozimetriai rendszer és a dózisoptimalizálás lehetőségét nyújtó

számítógépes dozimetriai rendszerek összehasonlítása a dóziseloszlások homogenitása és konformalitása szempontjából.

- A hagyományos, kétirányú röntgenfelvételek használatával, valamint a 3D-s céltérfogat figyelembe vételén alapuló dozimetriai rendszerek által készített besugárzási tervek kvantitatív összehasonlítása szövetközi emlő brachyterápiánál.
- Az ICRU által javasolt dózishomogenitási paraméterek alkalmazhatóságának vizsgálata CT-alapú konformális szövetközi brachyterápiás tűzdeléseknél.
- Emlődaganatok brachyterápiás kezelésére használt ballon applikátor (MammoSite) dozimetriai jellemzése és a szövetközi tűzdelésekkel történő összehasonlítása, a dozimetriai előnyök és hátrányok meghatározása.
- A képalkotás-vezérelt szövetközi brachyterápia bevezetése gyorsított, részleges emlőbesugárzásoknál, dozimetriai jellemzése és előnyeinek bemutatása a hagyományos tűzdelésekkel szemben.
- Inverz dózisoptimalizáló eljárás bevezetése, és az előnyök meghatározása emlőtűzdelések besugárzástervezésénél.
- Az emlőtűzdelés és külső besugárzás (3D konformális és intenzitásmodulált) dozimetriai összehasonlítása a céltérfogat ellátottsága és a védendő szervek dózisterhelése szempontjából. Az előnyök és hátrányok meghatározása és az optimális technika kiválasztása.
- Részleges brachyterápiás emlőbesugárzásnál a céltérfogat-meghatározásban a résztvevők eredményei közötti különbségek vizsgálata, majd európai ajánlások kidolgozása a műtéti üreg kontúrozására és a céltérfogat meghatározására.
- Kis és közepes kockázatú prosztata daganatok szabad és kötött sugárforrásokkal végzett izotópbeültetési tűzdeléseinek dozimetriai összehasonlítása a céltérfogat-ellátottság és a védendő szervek dózisterhelése szempontjából.
- Izotópbeültetési prosztata tűzdeléseknél a posztimplantációs dozimetria bevezetése, a tervek elemzése és az intaroperatív tervekkel történő dozimetriai összehasonlítása.
- Kis aktivitású I-125 sugárforrások prosztatába történő végleges beültetésével, valamint nagy aktivitású Ir-192 HDR sugárforrással végzett egyszeri tűzdelési prosztata brachyterápiás kezelések dozimetriai értékelése és a kétféle technika összehasonlítása.

3. Vizsgálatok és módszerek

3.1 Dozimetriai rendszerek összehasonlítása szabályos geometriájú céltérfogatoknál

A Párizs-i dozimetriai rendszer (PDS) szabályait felhasználva 3 tűzdelési geometriára szabályos céltérfogatokat hoztam létre, melyekre négyféle dozimetriai rendszerrel számoltam dóziseloszlásokat HDR Ir-192 sugárforrást használva. A céltérfogatok hossza 3, 5 és 7 cm, a katéterek közötti távolság pedig 1, 1,5 és 2 cm volt. A szélességeket és vastagságokat a PDS szabályai szerint számoltam ki. Az optimalizált rendszereknél a COIN maximalizálásával a katéterekben meghatároztam az optimális aktív hosszakat.

A vizsgálatban használt négyféle dozimetria rendszer és alapvető tulajdonságaik:

1. **PDS** (Paris dosimetry system): minden katéterben minden megállási pozícióban azonosak a forrásmegállási idők
2. **GOS** (geometrically optimized system): nincsenek dózispontok, a forrásmegállási pontokra történik az optimalizálás
3. **SSDS** (stepping source dosimetry system): a referencia dózispontok a katéterek között a középpontban a céltérfogat teljes hosszában helyezkednek el
4. **CDS** (conformal dosimetry system): a referencia dózispontok a céltérfogat felszínén helyezkednek el

A dóziselőírásra mindig úgy választottam ki az izodózisgörbét, hogy a céltérfogat 95%-a kapja meg az előírt dózist. Ezzel a módszerrel az összehasonlítás alapja az azonos céltérfogat-lefedettség volt. Dózis-térfogat paramétereket számoltam, és azokkal összehasonlítottam a négy dozimetriai rendszert.

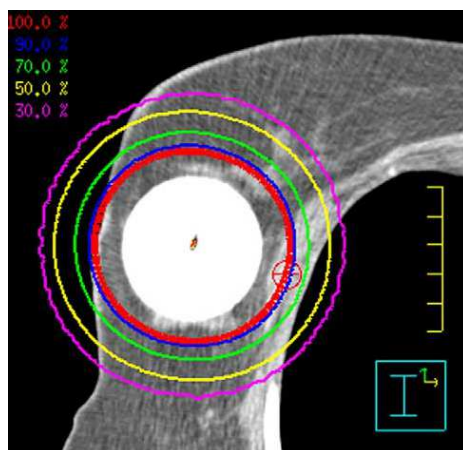
3.2 Dozimetriai rendszerek összehasonlítása hagyományos és optimalizált emlőtűzdeléseknél

Tizenhét emlőtűzdeléssel kezelt beteg CT képei alapján négy dozimetriai rendszerrel készítettem besugárzási terveket. A kezelések tervezése kétirányú röntgenfelvétel alapján történt a katéterek és sebészi klipek 3D-s rekonstrukcióját követően. Ebben a vizsgálatban a

röntgenképközpontú alapuló tervezést hagyományos technikának (CONV, „conventional”) hívtuk. A tervezés után a betegeken CT vizsgálatot végeztünk, és a képek alapján rekonstruáltuk az eredeti kezelési tervet. Berajzoltuk a műtési üreget és azt minden irányban 1 cm-rel megnövelve létrehoztuk a céltérfogatot (PTV). Ezt követően minden beteg CT adataira három másik virtuális tervet készítettem a Párizs-i dozimetriai rendszer (PDS) szabályai alapján, majd geometriailag optimalizált (GOS) és konformális dozimetriai rendszert (CDS) használva. A katéterekben az optimális besugárzási hosszakat az előző tanulmány eredményei alapján választottam meg. A tervek összehasonlítását DVH paraméterek alapján végeztem. Továbbá, ebben a vizsgálatban használtam az ICRU 58-ban javasolt dózishomogenitásra jellemző paramétereket is.

3.3 Emlőtűzdelés és ballon brachyterápia dozimetriai összehasonlítása

A 2000-es évek elején az USA-ban fejlesztették ki a MammoSite (Hologic Inc., USA) ballon applikátort részleges emlőbesugárzáshoz. A műtési üregbe helyezett ballon applikátorral a besugárzás egyetlen centrális forrásmegállási pozícióval történik, aminek következménye a közel gömbszerű dóziseloszlás (**1. ábra**).



1. ábra: Relatív dóziseloszlás a MammoSite ballon applikátor körül.

A németországi University of Schleswig-Holstein, Kiel brachyterápiás központjával közösen részt vettünk egy európai nem randomizált, prospektív fázis 2 vizsgálatban az applikátor európai használatának a bevezetése céljából. Huszonnégy beteget kezeltünk MammoSite ballon applikátorral, tizenkettőt Budapesten és tizenkettőt Kielben. A dózis-

előírás referenciapontja 1 cm-re volt a ballon felszínétől. A teljes dózis 34 Gy volt, 10 x 3,4 Gy frakcionálással. A PTV-t a ballon körüli 1 cm vastagságú gömbhéjként definiáltuk, amit a ballon térfogatának a kiterjesztésével hoztunk létre. A dozimetriai értékelést követően összehasonlítást végeztünk emlőtűzdeléssel kezelt betegek megfelelő adataival. A vizsgálathoz tizenhét beteget választottunk ki, akiket kétirányú röntgenfelvételen alapuló tervezést követően HDR afterloading készülékkel kezeltünk. A tervek kiértékeléséhez CT vizsgálatot végeztünk, majd a CT adatokon rekonstruáltuk az eredeti kezelési tervet.

3.4 CT-képvezérelt emlőtűzdelések dozimetriai jellemzése

Az emlőtűzdelések besugárzástervezését két CT-vizsgálat alapján végeztük. Az ún. előtervezés során az előre felhelyezett műanyag templéttel készítettünk egy CT-sorozatot és 3D-s képrekonstrukció segítségével meghatároztuk a katéterek beszúrási helyeit. A tűzdelés után egy újabb CT-vizsgálatot végeztünk besugárzástervezés céljából. A terápiás dózist olyan izodózis-görbére írtuk elő, ami biztosította, hogy a céltérfogat legalább 90%-a megkapja az előírt dózist ($V_{100} \geq 90\%$). A maximális relatív bőrdózis nem lehetett nagyobb 70%-nál, a dózishomogenitást jellemző DNR értéke pedig maximum 0,35 lehetett. 2004-ben a GEC-ESTRO emlődaganat munkacsoportja egy nemzetközi fázis III. randomizált vizsgálatot indított, melynek célja volt az emlőtűzdeléssel végzett részleges emlőbesugárzás és a standard teljesemlő-besugárzás összehasonlítása. A vizsgálat BT-s karára 49 olyan beteget soroltunk be, akiket 2004 és 2009 között emlőtűzdeléssel kezeltünk. A tervek kiértékeléséhez dózistérfogat paramétereket és minőségi indexeket használtunk.

3.5 Emlőtűzdelés vs. külső sugárterápia részleges emlőbesugárzásnál

3.5.1 Tűzdelés vs. konformális külső sugárterápia

Egy klinikai vizsgálat keretében konformális külső részleges emlőbesugárzással kezelt I-IIa stádiumú, invazív emlőrák miatt emlőmegtartó műtéten átesett 30 nőbeteg besugárzási tervét elemeztük, majd a terveket összehasonlítottuk egy másik klinikai vizsgálatban kezelt 30 másik beteg részleges emlőtűzdeléses besugárzási tervével. Védendő szervként az azonos oldali emlőt és tüdőt, valamint bal oldali emlődaganatnál a szívet rajzoltuk körbe. A külső

besugárzást 6 MV-s fotonenergiával, 3-6 mezős izocentrikus, irreguláris, ékelt, non-koplanáris mezőkkel végeztük. Az előírt dózis 36,9 Gy volt, 9×4,1 Gy frakcionálással.

3.5.2 Tűzdelés vs. intenzitásmodulált sugárterápia (IMRT)

Ebben a vizsgálatban 34, korai stádiumú, emlőtűzdeléssel kezelt emlődaganatos nő-beteg besugárzási tervét hasonlítottuk össze külső intenzitásmodulált sugárterápiás (IMRT) kezelési tervvel. A céltérfogat és a védendő szervek minden esetben megegyeztek a két kezelési technikánál, és így ki tudtuk zárni a kontúrozásból adódó pontatlanságokat. Védendő szervként berajzoltuk az azonos és ellenoldali emlőt és tüdőt, a bőrt, a bordákat és bal oldali emlődaganatnál a szívet. Bőrként a külső bőrfelszín alatt egy 0,5 cm vastagságú szövetréteget definiáltunk, és kontúroztuk a céltérfogathoz közeli bordákat is. Mindkét technikánál azonos dóziselőírást és frakcionálást használtunk (30,1 Gy, 7 x 4,3 Gy). Az IMRT-s terveket 6 MV-s fotonenergiával, 4-5 koplanáris mezővel, „sliding window” technikával készítettük.

3.6 Céltérfogat meghatározásának pontatlansága emlő brachyterápiánál

Céltérfogat meghatározásánál a kontúrozásban résztvevők által berajzolt kontúrok közötti különbségek („interobserver variations”) elemzésére egy nemzetközi, multicentrikus vizsgálatot indítottunk a GEC-ESTRO emlőmunkacsoportján belül. A vizsgálat első fázisban kiválasztottunk 5 beteg 2 CT képkészletét (egy tűzdelés előttit és egy tűzdelés utánit), és ezeken 9 sugárterápiás szakorvos berajzolta a műtéti üreget, majd abból létrehozta a PTV-t. Ekkor mindenki a saját gyakorlatának és tapasztalatának megfelelően kontúrozott. A vizsgálat második fázisában 4 beteg CT adatait használtuk, és ekkor 4 olyan orvos végezte a kontúrozásokat, akiknek nagy tapasztalatuk volt az ún. „open cavity” műtéti technika utáni emlőtűzdelésekben. Ekkor már egyszerű kontúrozási szabályokat és útmutatókat adtunk a résztvevőknek. A berajzolt kontúrokat kvantitatív módon összehasonlítottuk egymással és vizsgáltuk az egyéni különbségeket.

3.7 Ajánlások a céltérfogat meghatározására és kontúrozására emlőbesugárzásnál

A korábbi kontúrozási vizsgálatunk és saját tapasztalataink alapján a GEC-ESTRO emlődaganat munkacsoportja közreműködésével útmutatót, illetve irányelveket dolgoztunk ki

interstitialis brachyterápiával végzett részleges emlőbesugárzásnál a céltérfogat meghatározására és kontúrozására. Munkacsoportunk az ún. „open cavity” műtéti technika utáni céltérfogat-meghatározáshoz dolgozott ki ajánlásokat.

3.8 Prostatatátűzdelések LDR és HDR sugárforrásokkal

Prostatadaganatok brachyterápiájánál a HDR kezeléseket Ir-192, az LDR besugárzásokat pedig I-125 izotóppal végezzük. Mindkét technikánál ultrahang (UH) képalkotást használunk a tűk prostatába történő beszúrásához és a besugárzástervezéshez. Az első lépés az ún. előterv elkészítése. Speciális szoftverekkel meghatározzuk a tűk számát és azok térbeli elhelyezkedését. Ehhez, ún. inverz dózisszámoló algoritmusokat használunk. A végleges tervet mindig a tűk valódi pozíciója alapján készítjük el valósídejű UH képek alapján.

3.8.1 Szabad vs. kötött LDR sugárforrásos prostatatátűzdelés

Szabad sugárforrásoknál (SzS) az egymástól független forrásokat tetszőleges sorrendben lehet elhelyezni a prostatában, míg kötött sugárforrásoknál (KS) a források egymástól mindig 1 cm-es távolságra helyezkednek el. Dozimetriai vizsgálatunkhoz 79 SzS technikával kezelt beteg mellé kiválasztottunk 126 KS-sel kezelt beteget, és az intraoperatív tervekben összehasonlítottuk a céltérfogatra és védendő szervekre számolt dozimetriai paramétereket. Következő vizsgálatunkhoz véletlenszerűen kiválasztottunk 30 beteget a szabad, ill. 45-öt a kötött sugárforrással kezelt betegek közül és kiértékeltek, majd összehasonlítottuk a posztimplantációs és intraoperatív terveket. A posztimplantációs tervek 4 héttel az izotópbeültetés után készültek CT és MR képalkotás alapján.

3.8.2 LDR és HDR prostatatátűzdelések dozimetriai összehasonlítása

Mindkét technikával monoterápiás kezelést végeztünk, a HDR technikával egy frakcióban 19 Gy-t, az LDR módszerrel 145 Gy-t szolgáltatunk ki. Az LDR kezeléseket kötött sugárforrásokkal (I-125) végeztük. A randomizált vizsgálatba bevont első 87 beteg intraoperatív terveit kiértékeltek és dozimetriai összehasonlítást végeztünk a két kezelési technika között. Ebben a vizsgálatban a besugárzási tervek a két betegcsoportra külön-külön készültek. Ezt követően egy másik vizsgálatban véletlenszerűen kiválasztottunk 25 - 25 LDR

és HDR technikával kezelt beteget, és utólag HDR-s terveket készítettünk az LDR-rel kezelt betegeknek, és LDR-terveket pedig a HDR-es betegeknek. A tervek összehasonlítása ekkor azonos anatómia és kontúrok alapján történt.

4. Eredmények

4.1 Dozimetriai rendszerek összehasonlítása szabályos geometriájú céltérfogatoknál

Az aktív hosszakra vonatkozó vizsgálatban az optimalizált dozimetriai rendszereknél a katéterekben az aktív hosszak a geometriától és az optimalizálás típusától függően 0 - 1,0 cm-rel rövidebbeknek adódtak, mint a céltérfogat hossza. Ezeket az eredményeket felhasználva kaptam az 1. táblázatban bemutatott dozimetriai paramétereket a négy rendszerre.

1. táblázat: Négyféle dozimetriai rendszer minőségi indexeinek átlaga és szórása a 27 szabályos céltérfogatra számolva

	PDS	GOS	SSDS	CDS
COIN	$0,66 \pm 0,07$	$0,78 \pm 0,06$	$0,82 \pm 0,05$	$0,82 \pm 0,05$
HI	$0,71 \pm 0,71$	$0,67 \pm 0,08$	$0,68 \pm 0,07$	$0,68 \pm 0,07$
EI	$0,44 \pm 0,14$	$0,22 \pm 0,09$	$0,17 \pm 0,07$	$0,17 \pm 0,07$
OI	$0,11 \pm 0,04$	$0,13 \pm 0,05$	$0,13 \pm 0,05$	$0,12 \pm 0,04$

PDS: Párizs-i, GOS: geometriailag optimalizált, SSDS: léptetőforrásos, CDS: konformális dozimetriai rendszer

Megfigyelhető, hogy az optimalizált rendszerek (GOS, SSDS, CDS) sokkal konformálisabb dóziseloszlásokat (nagyobb COIN és kisebb EI) eredményeztek, mint a PDS. Ugyanakkor, a PDS-nél volt a dóziseloszlás a leghomogénebb (HI=0,71). Az SSDS és CDS szinte azonos paramétereket eredményezett.

4.2 Dozimetriai rendszerek összehasonlítása hagyományos és optimalizált emlőtűzdeléseknél

A hagyományos rendszernél átlagosan a céltérfogat 70%-a kapta meg az előírt dózist (V100=70%), míg PDS-nél és GOS-nál csak 61% és 57%. A legnagyobb V100 érték a CDS-

Eredmények

nél volt (87%). A részletes homogenitási dózisparamétereket a 2. táblázat foglalja össze. A 3. táblázat adatai alapján a dózishomogenitás tekintetében a PDS és a GOS volt a legkedvezőbb, DNR=0,25 értékkel. A CONV-nál ennél rosszabb volt a dózishomogenitás (DNR=0,35), de a CDS eredményezte a legrosszabb DNR értéket (0,55).

2. táblázat: Különböző dozimetriai rendszerek átlagos dózishomogenitás paraméterei

	CONV	PDS	GOS	CDS
D90 %	72	64	60	94
D _{min} %	47	44	39	58
MCD %	144	118	118	256
MCD+ %	19	11	8	31
MCD- %	16	11	9	23
D _{min} /MCD	0,33	0,38	0,32	0,24

CONV: hagyományos dozimetriai rendszer, PDS: Párizs-i dozimetriai rendszer,
GOS: geometriailag optimalizált rendszer, CDS: konformális dozimetriai rendszer

3. táblázat: Különböző dozimetriai rendszerek homogenitási és konformalitási paraméterei

	CONV	PDS	GOS	CDS
DNR	0,35	0,25	0,25	0,55
DHI	0,63	0,78	0,74	0,37
EI	0,62	0,54	0,08	0,15
COIN	0,40	0,34	0,50	0,74

CONV: hagyományos dozimetriai rendszer, PDS: Párizs-i dozimetriai rendszer,
GOS: geometriailag optimalizált rendszer, CDS: konformális dozimetriai rendszer

4.3 Emlőtűzdelés és ballon brachyterápia dozimetriai összehasonlítása

A MammoSite-os kezeléseknél az átlagos ballontérfogat 59,1 cm³ (tartomány: 43,4-75,3 cm³), az átmérő pedig 4,7 cm (tartomány: 4,1-5,3 cm) volt. Néhány esetben a ballon körül levegőbuborék alakult ki, melynek átlagos térfogata nem haladta meg a ballon

térfogatának a 0,5%-át. A ballon felszínének a bőrfelszíntől mért átlagos távolsága 1,2 cm (tartomány: 0,5-1,8 cm) volt. A céltérfogat nagysága jelentősen nagyobb volt a MammoSite-os kezeléseknél ($109,6 \text{ cm}^3$ vs. $63,4 \text{ cm}^3$). A PTV dózislefedettsége csak 70% volt a tűzdeléseknél, míg 88% a MammoSite-nál. A V150 értékében nem volt különbség, de a kétszeres referenciadózissal besugarazott térfogat nagyobb volt a tűzdeléseknél (9% vs. 3%). A dózisparaméterek összehasonlítását a **4. táblázat** mutatja. A dóziseloszlások homogénebbek voltak a MammoSite kezeléseknél, alacsonyabb DNR és magasabb DHI értékekkel. A konformitás sokkal jobb volt a ballonos applikátornál (COIN: 0,88 vs. 0,40), de a bőr és tüdő dózisa a tűzdeléseknél volt szignifikánsan alacsonyabb.

4. táblázat: Emlőtűzdeléssel és MammoSite applikátorral végzett részleges emlőbesugárzás átlagos dózis paraméterei a tartományokkal

	Tűzdelés	MammoSite	p
D90 (%)	72 (48-105)	99 (90-106)	< 0,05
D _{min} (%)	47 (29-71)	67 (45-84)	< 0,05
D _{bőr} (%)	45 (25-70)	97 (38-132)	< 0,05
D _{tüdő} (%)	54 (14-100)	66 (32-100)	< 0,05
D _{szív} * (%)	31 (10-60)	27 (15-54)	0,546

4.4 CT-képvezérelt emlőtűzdelések dozimetriai jellemzése

A dózishomogenitásra jellemző DNR átlagos értéke 0,32 (tartomány: 0,25-0,41) volt. A PTV dozimetriai paramétereit az **5. táblázat** foglalja össze, a 2. ábra pedig egy reprezentatív dóziseloszlást mutat egy CT szeleten. A védendő szervekre jellemző dozimetriai adatokat a 6. táblázat mutatja. Az azonos oldali emlő térfogatának átlagosan 13%-a kapta meg az előírt dózist és 25%-a részesült a fele dózisban. A bőrre maximális pontdózist határoztunk meg, ez átlagosan 55% volt. Az azonos oldali tüdő maximális dózisa mindig jóval kisebb volt az előírt dózisnál, és átlagosan csak 1%-a kapta meg a 30%-os dózist ($V_{30}=1\%$). Szívánál a maximális dózis relatív alacsony volt (21%) és a térfogatának közel fele (47%) kapta meg az 5%-ot.

5. táblázat: A céltérfogat dozimetriai paramétereit CT alapú emlőtűzdeléseknél

	Átlag	Tartomány
V_{PTV}	66,4 cm ³	15,5-176 cm ³
$V_{PTV} / V_{azonos\ oldali\ emlő}$	0,1	0,03-0,22
Lefedettség		
V90	96%	93-100%
V100	92%	90-96%
D90	102%	99-108%
D100	69%	53-92%
Homogenitás		
DHI	0,65	0,50-0,76
Konformalitás		
COIN	0,68	0,51-0,82
EI	0,32	0,14-0,75

**2. ábra:** Emlőtűzdelés konformális dóziseloszlása egy CT szeleten

6. táblázat: Védendő szervek dozimetriai paraméterei CT alapú emlőtűzdeléseknél

	Átlag	Tartomány
Azonos oldali emlő (n=26)		
V100	13%	4-38%
V75	16%	6-32%
V50	25%	9-46%
Bőr		
D _{max}	55%	12-75%
Azonos oldali tüdő		
D _{max}	44%	7-75%
V _{5Gy}	50,6 cm ³	0-160,6 cm ³
V _{10Gy}	6,7 cm ³	0-39,5 cm ³
V10	17%	0-33%
D10	13%	6-22%
Szív (bal oldali daganatnál, n=20)		
D _{max}	21%	4-40%
V _{5Gy}	12,8 cm ³	0-83,0 cm ³
V _{10Gy}	0,3 cm ³	0-4,2 cm ³
V5	47%	19-81%
D5	13%	9-22%

4.5 Emlőtűzdelés vs. külső sugárterápia részleges emlőbesugárzásnál

4.5.1 Emlőtűzdelés vs. konformális külső sugárterápia

Külső besugárzásnál a céltérfogat nagysága jelentősen nagyobb volt, mint BT-nál (172,2 cm³ vs. 72,3 cm³). A céltérfogat dózisellátottsága (V90) a két technikánál közel azonos volt (KONF:100%, IBT:97%). A védendő szervek közül az azonos oldali emlő és tüdő mindegyik vizsgált dózisparamétere szignifikánsan kisebb volt BT-nál (7. táblázat).

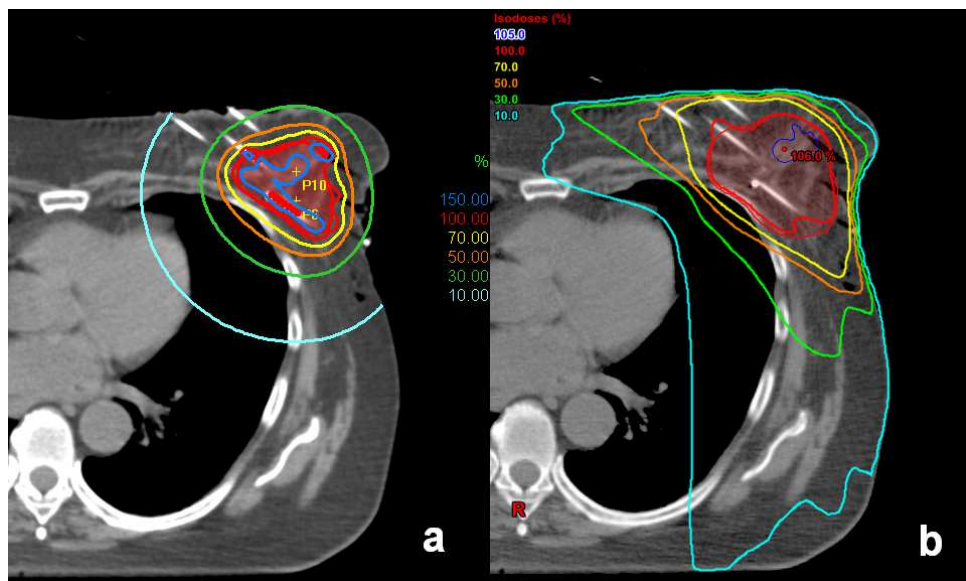
7. táblázat: Védendő szervekre vonatkozó átlagos térfogati és dózisparaméterek konformális külső (KONF) és interstitialis BT-val (IBT) kezelt betegeknél (n=30)

	KONF	IBT	p
Azonos oldali emlő			
V100 (%)	15	13	< 0,05
V50 (%)	50	25	< 0,05
Azonos oldali tüdő			
D10 (%)	23	13	< 0,05
D _{max} (%)	94	47	< 0,05
Szív [*]			
D5 (%)	19	14	0,49
D _{max} (%)	49	25	< 0,05

^{*}bal oldali emlődaganatnál (n=13)

4.5.2 Emlőtűzdelés vs. intenzitásmodulált sugárterápia (IMRT)

Az azonos oldali teljes emlő térfogatának 9,8%-a, ill. 14,4%-a kapta meg az előírt dózist a BT-s és IMRT-s tervekben. Az előírt dózis 50%-ra a megfelelő értékek 20,3% és 37,1% voltak. A **3. ábra** azonos anatómia mellett egy CT szeleten mutatja a kétféle technikával kapott dóziseloszlást.



3. ábra: Jellegzetes dóziseloszlás emlőtűzdelésnél (a) és IMRT-s besugárzásnál (b)

Eredmények

Az azonos oldali tüdőre számolt minden paraméter szignifikánsan kisebb volt a BT-s tervekben, például az átlagdózis 28%-kal, a $D_{2\text{cm}^3}$ pedig 27%-kal (8. táblázat). Hasonló eredményeket kaptunk a bőrre és a bordákra is.

8. táblázat: Az azonos oldali tüdő átlagos dózis-térfogat paraméterei emlőtűzdelésnél és IMRT-s besugárzásnál (n=34)

	Tűzdelés	IMRT	P
$D_{\text{átlag}}$ (%)	5,1 (2,2-9,3)	7,1 (0,8-11,8)	< 0,05
$D_{0,1\text{cm}^3}$ (%)	44,3 (10,8-67,9)	62,7 (12,2-92,8)	< 0,05
$D_{1\text{cm}^3}$ (%)	39,0 (9,0-60,8)	54,3 (11,2-86,6)	< 0,05
V10 (%)	12,7 (0,0-25,5)	29,4 (0,3-52,7)	< 0,05

A bőr kis térfogatát besugározott dózisokat összehasonlítva a tűzdelés kedvezőbb volt. A $0,1\text{cm}^3$ térfogatot besugározott legnagyobb dózis átlagos értéke 77% volt a tűzdelésnél, szemben a 94%-os értékkel az IMRT-nél. Az 1cm^3 -es térfogatokra az értékek 60% és 88% voltak. A kisebb dózisokkal besugározott térfogat is a tűzdeléseknél volt kisebb. Például $5,5\text{cm}^3$ -es bőrtérfogat kapta meg az előírt dózis felét tűzdelésnél, míg ennél sokkal nagyobb, $23,6\text{cm}^3$ az IMRT-nél. Fenti különbségek statisztikailag szignifikánsnak adódtak.

9. táblázat: A bordák átlagos dózis-térfogat paraméterei emlőtűzdelésnél és IMRT-s besugárzásnál (n=34)

	Tűzdelés	IMRT	p
$D_{0,1\text{cm}^3}$ (%)	57,7 (11,2-99,9)	81,3 (15,0-105,8)	< 0,05
$D_{1\text{cm}^3}$ (%)	45,6 (6,9-82,7)	69,3 (11,3-103,5)	< 0,05
V75 (cm^3)	0,1 (0,0-2,0)	1,8 (0,0-6,8)	< 0,05
V50 (cm^3)	1,4 (0,0-5,7)	4,2 (0,0-11,8)	< 0,05

Emlőtűzdelésnél a bordák maximális dózisa csak egy betegnél haladta meg az előírt dózist, míg IMRT-nél 11 esetben. Az előírt dózis felével besugározott térfogat BT-nál egyharmada volt az IMRT-nél kapottnak (V50: 1,4% vs. 4,2%). Betegeink közül 21-nek

(62%) volt baloldali emlődaganata, és ezeknél számoltunk szívre vonatkozó adatokat (10. táblázat), melyek azt mutatják, hogy a szív jobban kímélhető IMRT-vel.

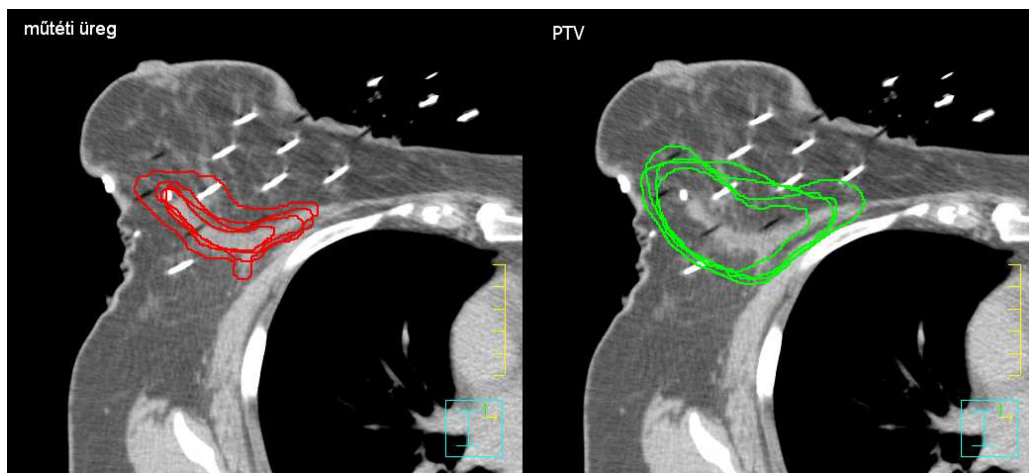
10. táblázat: A szív átlagos dózis-térfogat paraméterei emlőtűzdelésnél és IMRT-s besugárzásnál (n=21)

	Tűzdelés	IMRT	P
D _{átlag} (%)	4,5 (2,0-8,1)	2,0 (0,5-5,7)	< 0,05
D _{0.1cm³} (%)	25,4 (9,1-49,2)	23,8 (2,5-78,2)	0,43
D _{1cm³} (%)	21,3 (8,4-43,4)	18,3 (2,1-63,7)	< 0,05
V5 (%)	31,4 (4,7-64,1)	10,6 (0,0-38,9)	< 0,05

Az ellenoldali emlőre és tüdőre számolt paraméterek közül a D_{0.1cm³} és D_{1cm³} szignifikánsan kisebbnek adódott emlőtűzdelésnél, mint IMRT-nél.

4.6 Céltérfogat meghatározásának pontatlansága emlő brachyterápiánál

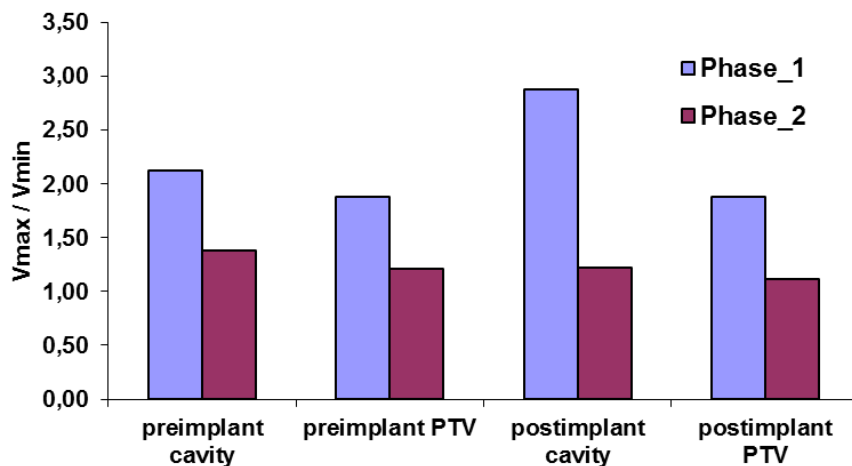
Jelentős különbségeket találtunk akontúrozók között a műtési üreg és a PTV körberajzolásában a vizsgálat fázis 1 szakaszában. Erre mutat példát a **4. ábra**.



4. ábra: Négy szakorvos által berajzolt műtési üreg és PTV egy tűzdelés utáni CT szeleten

A fázis 2 szakaszban egyszerű útmutatókat adtunk a kontúrozásban résztvevőknek, és ennek eredménye volt a jobb egyezés a kontúrok között. Az 5. ábra mutatja a tűzdelés előtti

(preimplant) és tűzdelés utáni (postimplant) maximális/minimális térfogat arányokat a műtéti üregre (cavity) és a PTV-re.



5. ábra: A maximális és minimális térfogatok aránya a vizsgálat két fázisában

Különböző hasonlósági indexet számoltunk az összehasonlításokhoz, melyeket a 11. táblázat mutat a két fázisnál a négy térfogatra a tűzdelés előtti és utáni CT-k alapján.

11. táblázat: Hasonlósági indexek tűzdelés előtti és utáni műtéti üreg és PTV kontúrokra útmutatások nélkül (fázis 1) és útmutatásokkal (fázis 2)

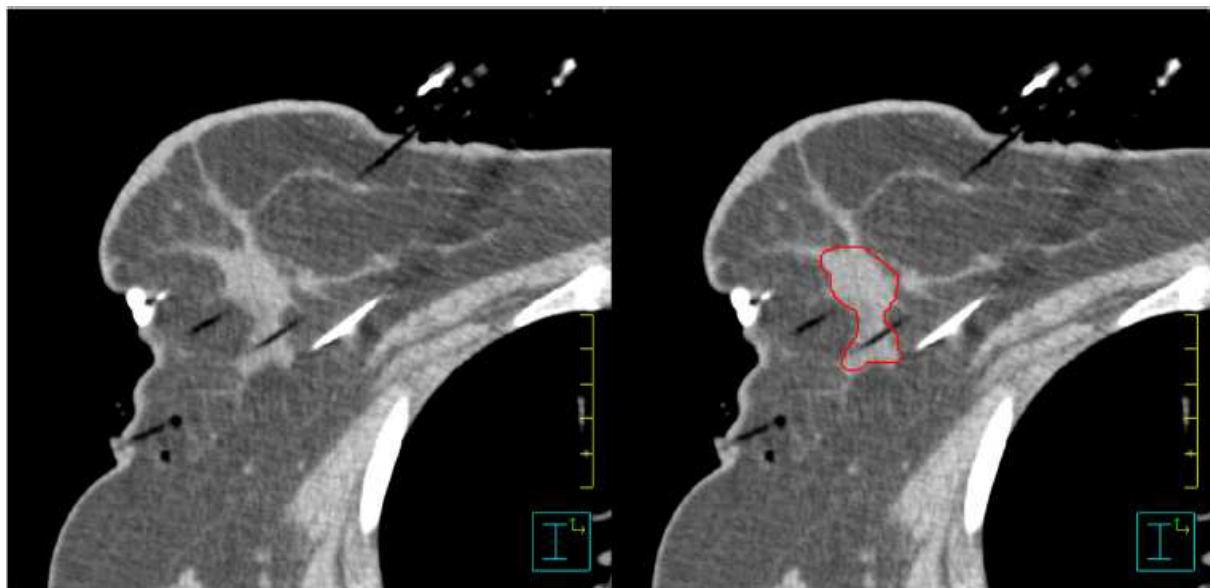
	üreg _{preimp}		PTV _{preimp}		üreg _{postimp}		PTV _{postimp}	
	fázis 1	fázis 2	fázis 1	fázis 2	fázis 1	fázis 2	fázis 1	fázis 2
CI _{common}	0,32	0,39	0,39	0,58	0,32	0,36	0,41	0,54
CI _{pairs}	0,53	0,59	0,59	0,74	0,50	0,56	0,61	0,70
CI _{gen}	0,52	0,59	0,59	0,73	0,49	0,56	0,61	0,70
Dice	0,68	0,73	0,74	0,84	0,67	0,70	0,76	0,81

Megfigyelhető, hogy a második fázisnál mindegyik index nagyobb, ami azt jelzi, hogy a kontúrozási útmutatók csökkentették az egyéni különbségeket, ugyanis a berajzolt műtéti üregek és PTV-k jobban hasonlítottak egymáshoz, mint a fázis 1 szakaszban.

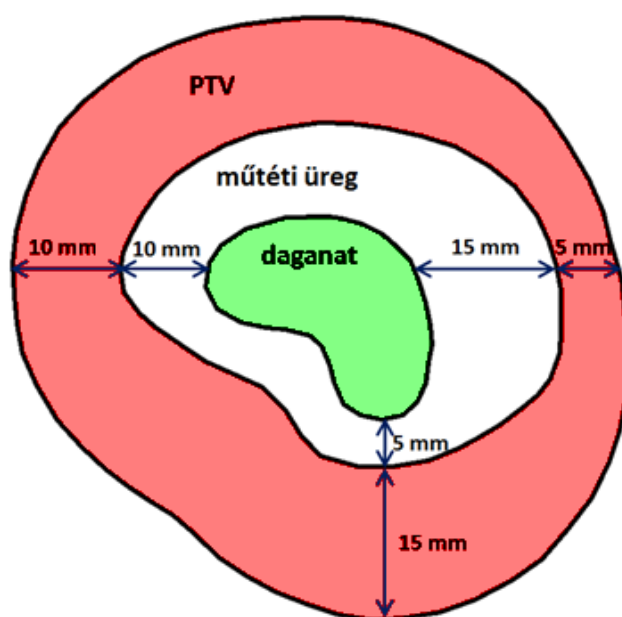
4.7 Ajánlások céltérfogat meghatározására és kontúrozására emlőbesugárzásnál

Előző vizsgálatunk és saját tapasztalataink alapján az alábbi GEC-ESTRO ajánlásokat fogalmaztuk meg a műtéti üreg körberajzolására és a céltérfogat meghatározására:

1. Azonos ablakozás használata a CT képek megjelenítésekor
Az ablakközép (WL) legyen 0 HU, az ablak szélesség (WW) pedig 500 HU. Az emlőállomány tömörségétől függően a WL -50 HU és +50 HU, a WW pedig 500 HU és 550 HU között változhat.
2. A műtéti üreg megfelelő láthatóságának biztosítása
A kontúrozás pontosságának elfogadható mértékéhez a CVS értéke legalább 3 legyen, különösen, ha nincsenek sebészi klipek. Ideális esetben a CVS értéke 4 vagy 5.
3. A műtéti üreg falának meghatározása CT alapján
Sok esetben a CT képeken a műtéti üreg határai nem rajzolódnak ki egyértelműen. Ilyenkor javasoljuk a homogén szeróma körberajzolását, kizárva a kinyúló szöveti inhomogenitásokat (lásd 6. ábra).
4. A műtéti üreg falának meghatározása sebészi klipek alapján
A műtéti üreg falába elhelyezett klipek nagymértékben segítik a sebészi üreg körberajzolását. Javasoljuk, hogy a kontúr mindig kívülről szorosan kövesse a klipeket.
5. A céltérfogat (PTV) létrehozása a műtéti üregből
A műtéti üreg körberajzolása után a PTV-t az üreg térfogatának 6 irányban történő 3D-s kiterjesztésével kell létrehozni. A kiterjesztés mértékét (biztonsági zóna) a patológiai ép sebészi szél határozza meg. A teljes biztonsági zónának 20 mm-nek kell lennie minden irányban. Ez azt jelenti, hogy ha egy irányban az ép sebészi szél 5 mm, akkor ebben az irányban 15 mm-es kiterjesztést kell alkalmazni. A 7. ábra 2D-ben mutatja az eljárást. Amennyiben a PTV közel kerül a bőrhöz, azt korlátozzuk a külső bőrfelszíntől 5 mm-re, befelé. További szabály, hogy ha az ép sebészi szél egy adott irányban > 15 mm, akkor is 5 mm-es zónát kell alkalmazni abban az irányban.



6. ábra: Műtési üreg körberajzolása. A kontúr csak a homogénen ábrázolódó szerómát veszi körbe.



7. ábra: PTV létrehozása a műtési üreg berajzolása után. A daganat körül minden irányban 20 mm-es biztonsági zóna van, ami az ép sebészi szél és a műtési üreg kiterjesztésének az összege.

4.8 Prostatatátűzelések LDR és HDR sugárforrásokkal

4.8.1 Szabad vs. kötött LDR sugárforrásos prostatatátűzelés

A két betegcsoportban a prostatatátérfogat közel azonos volt (33,4 vs. 34,2 cm³). A szabad sugárforrásos (SzS) technikánál kisebb egyedi aktivitással több sugárforrást és kevesebb tűt használtunk, mint kötött sugárforrásokkal (KS). Az összaktivitás viszont hasonló volt (33,8 vs. 34,0 mCi). A prostata dozimetriai adatai között nem volt szignifikáns különbség, a homogenitás kissé jobb volt a szabad sugárforrásoknál (DHI: 0,39 vs. 0,38). A konformitás viszont a SzS-nál volt jobb (COIN: 0,70 vs. 0,63). A védendő szervekre vonatkozó összes paraméter kedvezőbb volt a szabad sugárforrásoknál, ami alacsonyabb dózisterhelést jelent az urethrára és a rectumra (**12. táblázat**).

12. táblázat: Védendő szervek dozimetriai adatai (átlag, szórás) LDR prostatatátűzeléseknél

	Szabad sugárforrás (n=79)	Kötött sugárforrás (n=126)	p-érték
Urethra			
D _{max} (%)	138,3 ± 14,4	153,8 ± 13,9	< 0,05
D10 (%)	124,5 ± 8,3	135,3 ± 6,9	< 0,05
D30 (%)	118,7 ± 7,1	128,1 ± 5,8	< 0,05
Rectum			
D _{max} (%)	101,4 ± 25,0	115,0 ± 19,4	< 0,05
D _{2cm3} (Gy)	81,5 ± 17,3	98,2 ± 15,3	< 0,05
D10 (%)	74,6 ± 14,6	88,2 ± 10,9	< 0,05

Az intraoperatív és posztimplantációs tervekben a prostatára számolt dozimetriai paramétereket kötött sugárforrásos kezeléseknél a **13. táblázat** foglalja össze. A céltérfogat dózisellátottsága a 4 hetes tervekben mindkét technikánál jelentősen csökkent az intraoperatív tervekhez képest. SzS technikánál 17%-kal (96%-ról 80%-ra), míg KS-nél 13%-kal (98%-ról 85%-re). Viszont a V150 csökkenése mindkét betegcsoportnál ennél nagyobb volt, SzS-nél 25% és KS-nél 18%. Ezért a DHI mindkét esetben növekedett. SzS-nél 0,38-ról 0,47-re, és KS-nél 0,39-ről 0,42-re. A COIN értéke jobban csökkent SzS-nál (0,67-ről 0,50-re), mint KS-

nál (0,64-ről 0,56-ra). Általánosan kijelenthetjük, hogy 4 hét alatt a céltérfogat ellátottsága és a dóziseloszlás konformalitása jelentősen romlik mindkét technikánál, de a dóziseloszlás homogénebbé válik. Eredményeink alapján a változások mértéke a szabad sugárforrásos technikánál általában nagyobb.

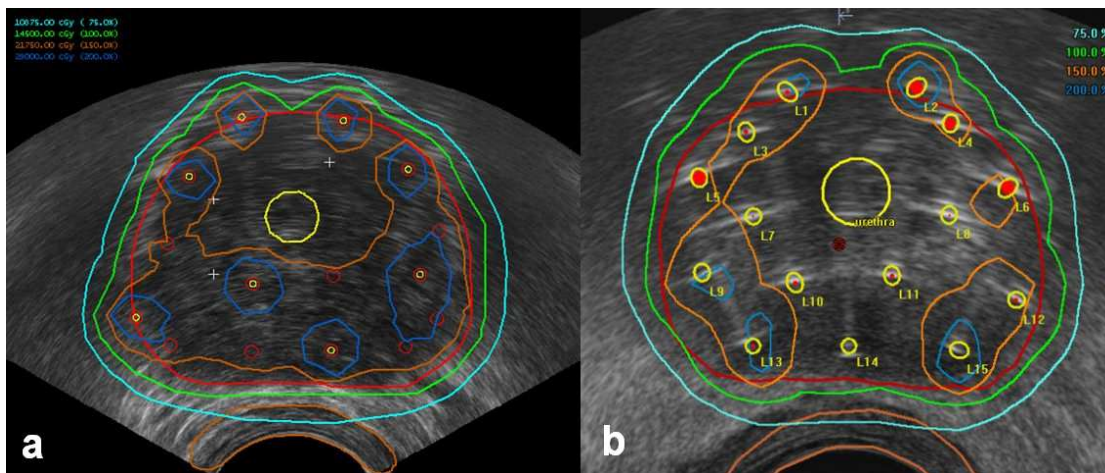
13. táblázat: Kötött sugárforrásos technika intraoperatív és posztimplantációs terveinek átlagos dozimetriai paraméterei (n=45)

	Intraoperatív	Posztimplantációs	p-érték
V100 (%)	98	85	< 0,05
V90 (%)	99	90	< 0,05
V150 (%)	60	49	< 0,05
D90 (%)	120	91	< 0,05
DHI	0,39	0,42	0,07
COIN	0,64	0,56	< 0,05

4.8.2 LDR és HDR prosztatatűzdelések dozimetriai összehasonlítása

A randomizált vizsgálatba besorolt betegek közül 47-et LDR, 40-et pedig HDR technikával kezeltünk. LDR technikával átlagosan 47 (tartomány: 32-62) sugárforrást ültettünk be a prosztatába, az átlagos összaktivitás 27,2 mCi (tartomány: 17,6-35,6 mCi) volt. A HDR-s csoportban a prosztata átlagos térfogata kissé nagyobb volt (36,0 vs. 34,0 cm³), de a különbség nem volt szignifikáns (p=0,25). A **8. ábra** kvalitatív módon mutatja a két technika dozimetriai összehasonlítását egy ultrahang szeleten. A prosztata dozimetriai adatait a 14. táblázat, a védendő szervekre vonatkozókat pedig a 15. táblázat mutatja. Átlagosan az előírt dózis 90%-val sugaraztuk be a teljes prosztatatérfogatot (V90=100) mindkét csoportban, ebben nem volt különbség (p=0,73). A céltérfogat dózislefedettsége (V100) kicsit, de szignifikánsan nagyobb volt az LDR csoportban (99% vs. 98%), azonban mindkét érték jóval nagyobb volt az elfogadási kritériumnál (>95%).

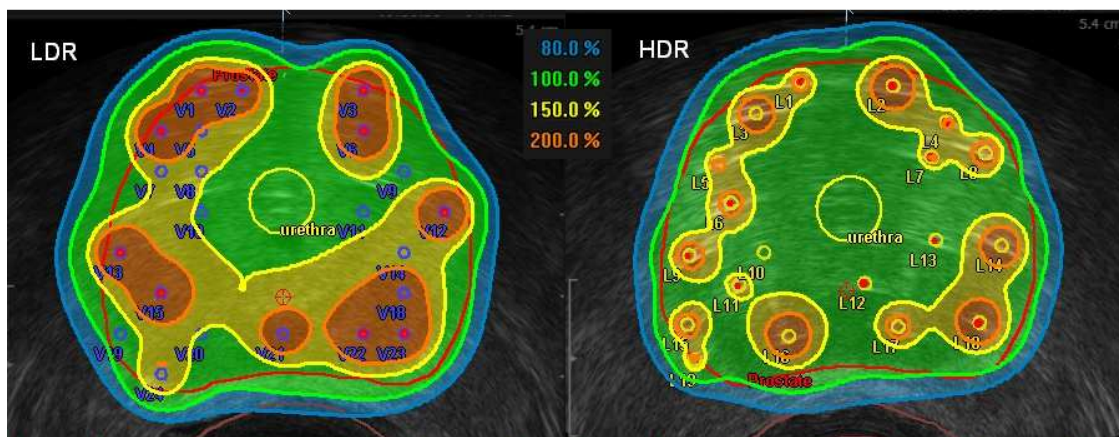
A nagyobb dózissal (150% és 200%) besugarazott térfogatok jelentősen nagyobbak voltak az LDR technikával kezelt betegeknél, ami rosszabb dózishomogenitást eredményezett, alacsonyabb DHI értékkel (0,39 vs. 0,67).



8. ábra: Reprezentatív dóziseloszlás transzverzális UH képen LDR (a) és HDR (b) technikával végzett prosztatűzdelésnél

A **8. ábrán** is megfigyelhető, hogy a 150%-os és 200%-os izodózisgörbék nagyobb területeket foglalnak körbe az LDR-es tervben, mint a HDR-nél. A dóziseloszlások konformitását tekintve a HDR technika sokkal kedvezőbbnek adódott 0,80-as COIN indexszel, míg ugyanez a paraméter csak 0,65 volt az LDR csoportban.

A védendő szervek dózisait összehasonlítva megállapíthatjuk, hogy a HDR technika a kedvezőbb, ezzel jobban kímélhető az urethra és a rectum is, ugyanis minden dózisparaméter szignifikánsan kisebb volt a HDR csoportban. A következő vizsgálatunkban azonos UH képekre és azonos kontúrokra készítettünk LDR és HDR terveket, és azokat hasonlítottuk össze (**9. ábra**). Ezzel kizártuk az antómiai viszonyok és a kontúrozások különbségéből adódó hibalehetőségeket. A 16. táblázat a prosztatára, a **17. táblázat** pedig a védendő szervekre mutatja az összehasonlító dozimetriai adatokat.



9. ábra: LDR és HDR besugárzási terv ugyanazon betegnél azonos szervkontúrokkal

14. táblázat: prosztatára vonatkozó dozimetriai adatok (átlag, tartomány) LDR és HDR prosztatatűzdeléssel kezelt betegeknél

	LDR (n=47)	HDR (n=40)	p*
V(cm ³)	34,0 (17,2-56,4)	36,0 (17,1-50,8)	0,25
V90 (%)	100 (98-100)	100 (99-100)	0,73
V100 (%)	99 (96-100)	98 (95-99)	< 0,05
V150 (%)	61 (43-74)	32 (22-41)	< 0,05
D90 (%)	122 (113-134)	110 (103-115)	< 0,05
DHI	0,39 (0,26-0,57)	0,67 (0,59-0,77)	< 0,05
COIN	0,65 (0,58-0,75)	0,80 (0,69-0,89)	< 0,05

*Mann-Whitney U teszt

15. táblázat: Védendő szervekre vonatkozó dozimetriai adatok (átlag, tartomány) LDR és HDR prosztatatűzdeléssel kezelt betegeknél

	LDR (n=47)	HDR (n=40)	p*
Urethra			
D _{0.1cm3} (%)	134 (120-146)	115 (107-119)	< 0,05
D10 (%)	133 (120-145)	114 (108-119)	< 0,05
D30 (%)	128 (117-140)	111 (104-116)	< 0,05
Rectum			
D _{0.1cm3} (%)	100 (81-127)	76 (66-85)	< 0,05
D _{2cm3} (%)	68 (52-92)	55 (46-65)	< 0,05
D10 (%)	88 (68-114)	67 (58-77)	< 0,05

*Mann-Whitney U teszt

16. táblázat: Prostatára vonatkozó dozimetriai adatok (átlag, szórás) azonos UH képek és kontúrok alapján LDR és HDR prostatatűzdeléseknél

	LDR (n=50)	HDR (n=50)	p*
V(cm ³)	37,4 ± 11,6		-
V90 (%)	100 ± 0,5	100 ± 0,4	0,07
V100 (%)	98 ± 0,7	97 ± 0,8	< 0,05
V150 (%)	59 ± 5,7	32 ± 4,4	< 0,05
V200 (%)	24 ± 4,0	10 ± 1,9	< 0,05
D90 (%)	120 ± 3,4	110 ± 1,7	< 0,05
D100 (%)	75 ± 7,7	80 ± 4,1	< 0,05
DHI	0,41 ± 0,07	0,67 ± 0,05	< 0,05
COIN	0,70 ± 0,04	0,78 ± 0,04	< 0,05

*Wilcoxon-féle előjel teszt

17. táblázat: Védendő szervekre vonatkozó dozimetriai adatok (átlag, szórás) azonos UH képek és kontúrok alapján LDR és HDR prostatatűzdeléseknél

	LDR (n=50)	HDR (n=50)	p*
Urethra			
D _{0.01cm3} (%)	146 ± 8,2	120 ± 3,1	< 0,05
D _{0.1cm3} (%)	137 ± 5,1	118 ± 1,7	< 0,05
D10 (%)	135 ± 5,3	117 ± 1,8	< 0,05
D30 (%)	128 ± 4,6	113 ± 1,8	< 0,05
Rectum			
D _{0.01cm3} (%)	102 ± 19,5	83 ± 5,5	< 0,05
D _{0.1cm3} (%)	93 ± 18,6	78 ± 5,0	< 0,05
D _{2cm3} (%)	63 ± 13,8	58 ± 6,0	< 0,05
D _{1cm3} (%)	73 ± 13,9	65 ± 6,0	< 0,05
D10 (%)	79 ± 14,1	69 ± 5,8	< 0,05

* Wilcoxon-féle előjel teszt

A V90-ben most sem találtunk szignifikáns eltérést a kétféle technika között. A V100-ban most is csak 1% volt a különbség az LDR javára, de az statisztikailag szignifikáns volt ($p < 0,05$). Az összes többi paraméterben a HDR kedvezőbbnek adódott az LDR technikánál, mind a prostatára, mind a védendő szervekre nézve.

5. Következtetések és az eredmények alkalmazhatósága a klinikai gyakorlatban

1. Megállapítottam, hogy brachyterápiás tűzdeléseknél a besugárzási hosszakat az optimalizálás módjától és a tűzdelési geometriától függően kell megválasztani. Bemutattam, hogy dózisoptimalizálási eljárásokkal a dóziseloszlások konformalitása jelentősen növelhető a klasszikus Párizs-i dozimetriai rendszerhez képest.

2. Hagyományos, kétirányú röntgenfelvételeken alapuló HDR emlőtűzdelések tervezésénél dózisoptimalizáló eljárásokkal a dóziseloszlások minősége csak kissé javítható. Ahhoz, hogy minden szempontból elfogadható dóziseloszlásokat kapjunk, a katéterek számát és elhelyezését a tűzdelés előtt végzett metszetképalkotó eljárás alapján kell meghatározni.

3. CT-alapú szövetközi brachyterápiánál a tervek értékelésénél az ICRU által javasolt dózishomogenitási paraméterek használata ma már elavult. A dózisviszonyok kvantitatív jellemzésére a teljes 3D-s dóziseloszlást jellemző dózis-térfogat paramétereket kell használni.

4. Meghatároztam a MammoSite ballon applikátor körül kialakuló dóziseloszlás dozimetriai sajátosságait, és az eredményeket elsőként közzétűk Európában. Megállapítottuk, hogy a ballon körüli szimmetrikus céltérfogat megfelelő dózislefedettséggel, magas konformalitással és elfogadható homogenitással sugarazható be. Ugyanakkor kimutattuk, hogy ballon BT-nál a tüdő és különösen a bőr dózisterhelése jelentős mértékben nagyobb, mint szövetközi tűzdeléseknél.

5. Az irodalomban elsőként számoltunk be a két CT vizsgálaton alapuló konformális emlőtűzdeléssel szerzett tapasztalatokról és eredményekről. Adatokkal igazoltuk, hogy ezzel a módszerrel biztosítható, hogy a céltérfogat 90 %-a még szabálytalan alakú PTV esetén is megkapja az előírt dózist, miközben a dózishomogenitás még megfelelő mértékű és a védendő szervek dózisterhelése pedig alacsony.

6. Adatokkal igazoltam, hogy emlőtűzdelések besugárzástervezésénél inverz dózisoptimalizáló eljárással a dózishomogenitás javítható és a védendő szervek dózisterhelése csökkenthető a hagyományos optimalizálásokhoz képest.

7. Részleges emlőbesugárzásnál az azonos oldali emlő és tüdő dózisterhelése szövetközi BT-val alacsonyabban tartható, mint külső konformális besugárzással. A külső intenzitásmodulált besugárzással összehasonlítva, BT-val a védendő szervek (normál emlő, azonos oldali tüdő, bőr, bordák) jobban kímélhetők.

8. Részleges emlőbesugárzásnál a műtéti üreg körberajzolása és a céltérfogat meghatározása nagy egyéni pontatlanságokat mutat a kontúrozók között, de a képalkotásra és a kontúrozásra vonatkozó egyszerű irányelvek alkalmazásával nagymértékben növelhető a kontúrok közötti egyezőség és a céltérfogat-meghatározás pontossága.

9. Prosztatadaganatok véglegesen beültetett, alacsony aktivitású I-125 sugárforrásokkal végzett BT-s tűzdelésénél szabad sugárforrások használatával az urethra és rectum dózisa alacsonyabban tartható, mint kötött sugárforrásokkal.

10. Prosztatadaganatok véglegesen beültetett, alacsony aktivitású I-125 sugárforrásokkal végzett BT-s tűzdelésénél négy héttel az implantáció után készített tervekben a dózis-homogenitás javulása mellett a céltérfogat dózislefedettsége szignifikánsan csökken az intraoperatív tervekhez képest. A csökkenés mértéke nagyobb a szabad sugárforrásos technikánál.

11. Prosztatadaganatok BT-s kezelésénél az Ir-192 HDR technikával végzett tűzdelésekkel konformálisabb és homogénebb dóziseloszlások alakíthatók ki, mint az alacsony aktivitású I-125 sugárforrásokkal végzett végleges beültetési módszerrel. Továbbá, a HDR-es módszerrel jobban kímélhető az urethra és a rectum.

6. Az értekezés alapjául szolgáló dolgozatok jegyzéke

Major T., Polgár Cs, Mangel L. et al. CT- képeken alapuló konformális brachyterápiás besugárzástervezés.

Magy Onkol 44:109-115, 2000

IF 0

Major T., Polgár Cs, Fodor J, Somogyi A, Németh Gy. Conformality and homogeneity of dose distributions in interstitial implants at idealized target volumes: a comparison between the Paris and dose-point optimized systems.

Radiother Oncol 62:103-111, 2002

IF 2,838

Major T., Polgár Cs, Fodor J, Takácsi-Nagy Z, Mangel L, Németh Gy. Evaluation of geometrically optimized single- and double-plane interstitial high dose rate implants with respect to conformality and homogeneity.

Acta Oncol 42:15-21, 2003

IF 2,46

Agoston P, **Major T.**, Somogyi A, Szucs M, Danczig A, Lovey J, Polgar C, Fodor J, Nemeth G, Kasler M. Brachyterápiás boost besugárzás nagy kockázatú, lokalizált prosztatarák kezelésében: első hazai tapasztalatok.

Magy Onkol 48:81-88, 2004

IF 0

Polgár C, Strnad V, **Major T.** Brachytherapy for partial breast irradiation: The European Experience.

Semin Radiat Oncol 15:116-22, 2005

IF 3,675

Major T., Fodor J, Takácsi-Nagy Z, Ágoston P, Polgár C. Evaluation of HDR interstitial breast implants planned by traditional and optimized CT-based dosimetry systems with respect to dose homogeneity and conformality.

Strahlenther Onkol 181:89-96, 2005

IF 3,49

Niehoff P, Ballardini B, Polgar C, **Major T.**, Hammer J, Richetti A, Kovacs G. Early European experience with the MammoSite radiation therapy system for partial breast brachytherapy following breast conservation operation in low-risk breast cancer.

Breast, 15:319-25, 2006

IF 1,677

Major T., Niehoff P, Kovács Gy, Fodor J, Polgár Cs. Dosimetric comparisons between high dose rate interstitial and MammoSite™ balloon brachytherapy for breast cancer.

Radiother Oncol 79:321-328, 2006

IF 3,97

Fröhlich G, Ágoston P, Lövey J, Somogyi A, Fodor J, **Major T.** Prostatadaganatok nagy dózisteljesítményű brachyterápiás „boost” kezelésének dozimetria értékelése.

Magy Onkol 51:31-38, 2007

IF 0

Ágoston P, **Major T.**, Somogyi A, Baricza K, Szász K, Lövey J, Németh Gy, Kásler M, Fodor J. Prostatata HDR brachyterápia. Technika és indikációk.

Uroonkológia 3:25-31, 2007

IF 0

Polgár Cs, **Major T.** Current status and perspectives of brachytherapy for breast cancer.

Int J Clin Oncol 14:7-24, 2009

IF 1,508

Major T, Fröhlich G, Lövey K, Fodor J, Polgár Cs. Dosimetric experience with accelerated partial breast irradiation using image-guided interstitial brachytherapy.
Radiother Oncol 90:48-55, 2009 IF 4,343

Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, Kovács G, Polo A, Lyczek J, Hildebrandt G, Niehoff P, Guinot JL, Guedea F, Johansson B, Ott OJ, **Major T**, and Strnad V. on behalf of the GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group. Patient selection for accelerated partial breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: Recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) Breast Cancer Working Group based on clinical evidence (2009).
Radiother Oncol 94:264-73, 2010 IF 4,337

Fröhlich G, Ágoston P, Lövey J, Polgár Cs, **Major T**. The effect of needle number on the quality of high-dose-rate prostate brachytherapy implants.
Pathol Oncol Res 16:593-599, 2010 IF 1,483

Fröhlich G, Ágoston P, Lövey J, Somogyi A, Fodor J, Polgár Cs, **Major T**. Dosimetric evaluation of high-dose-rate interstitial brachytherapy boost treatments for localized prostate cancer.
Strahlenther Onkol 186:388-95, 2010 IF 3,567

Major T, Polgár Cs, Lövey K, Fröhlich G. Dosimetric characteristics of accelerated partial breast irradiation with CT image-based multicatheter interstitial brachytherapy: A single institution's experience.
Brachytherapy 10:421-426, 2011 IF 1,466

Ágoston P, **Major T**, Fröhlich G, Baricza K, Szabó Z, Lövey Z, Varjas G, Kásler M, Fodor J, Polgár Cs. Permanens implantációs prosztata-brachyterápia korai, szervre lokalizált prosztatarák kezelésére.
Magy Onkol 55:170-177, 2011 IF 0

Ágoston P, **Major T**, Fröhlich G, Szabó Z, Lövey J, Fodor J, Káaler M, Polgár Cs. Moderate dose escalation with single-fraction high-dose-rate brachytherapy boost for clinically localized intermediate and high-risk prostate cancer: 5-year outcome of the first 100 consecutively treated patients.
Brachytherapy 10:376-384, 2011 IF 1,466

Major T, Fröhlich G, Polgár Cs. Assessment of dose homogeneity in conformal interstitial breast brachytherapy with special respect to ICRU recommendations.
J Contemp Brachyther 3:150-155, 2011 IF 0

Bodács I, Polgár Cs, **Major T**. Konformális külső részleges emlőbesugárzás dozimetriai összehasonlítása a teljesemlő-besugárzással és a parciális emlő-brachyterápiával.
Magy Onkol 58:108-115, 2014 IF 0

Major T. Agoston P, Fröhlich G, Baricza K, Szabo Z, Jorgo K, Herein A, Polgar Cs. Loose versus stranded seeds in permanent prostate brachytherapy: Dosimetric comparison of intraoperative plans.

Phys Med 30:909-913, 2014

IF 2,403

Major T. Gutiérrez C, Guix B, Mózsai E, Hannoun-Levi JM, Lössl K, Niehoff P, Resch A, van Limbergen E, Polgár Cs. Interobserver variations of target volume delineation in multicatheter partial breast brachytherapy after open cavity surgery.

Brachytherapy 14:925-932, 2015

IF 2,088

Strnad V, Hannoun-Levi JM, Guinot JL, Lössl K, Kauer-Dorner D, Resch A, Kovács Gy, **Major T.**, van Limbergen E, On behalf of Working Group Breast Cancer of GEC-ESTRO. Recommendations from GEC ESTRO Breast Cancer Working Group (I): Target definition and target delineation for accelerated or boost Partial Breast Irradiation using multicatheter interstitial brachytherapy after breast conserving closed cavity surgery.

Radiother Oncol 115:342-348, 2015

IF 4,817

Zourari K, **Major T.**, Herein A, Peppas V, Polgar C, Papagiannis P. A retrospective dosimetric comparison of TG43 and a commercially available MBDCa for an APBI brachytherapy patient cohort.

Phys Med 31:669-676, 2015

IF 1,763

Herein A, Agoston P, Szabó Z, Jorgo K, Markgruber B, Pesznyák Cs, Polgár Cs, **Major T.** Intraoperatív és posztimplantációs dozimetria összehasonlítása permanens implantációs prosztata-brachyterápiával kezelt betegeknél.

Magy Onkol 59:148-153, 2015

IF 0

Peppas V, Pappas EP, Karaikos P, **Major T.**, Polgar C, Papagiannis P. Dosimetric and radiobiological comparison of TG-43 and Monte Carlo calculations in ¹⁹²Ir breast brachytherapy applications.

Phys Med 32:1245-1251, 2016

IF 1,99

Major T. Gutiérrez C, Guix B, van Limbergen E, Strnad V, Polgár Cs, On behalf of Breast Cancer Working Group of GEC-ESTRO. Recommendations from GEC ESTRO Breast Cancer Working Group (II): Target definition and target delineation for accelerated or boost Partial Breast Irradiation using multicatheter interstitial brachytherapy after breast conserving open cavity surgery.

Radiother Oncol 118:199-204, 2016

IF 4,328

Major T, Stelczer G, Pesznyák Cs, Mészáros N, Polgár Cs. Multicatheter interstitial brachytherapy versus intensity modulated external beam therapy for accelerated partial breast irradiation: A comparative treatment planning study with respect to dosimetry of organs at risk.

Radiother Oncol 122:17-23, 2017

IF 4,328 (2016)

Major T, Polgar C, Jorgo K, Stelczer G, Agoston P. Dosimetric comparison between treatment plans of patients treated with low-dose-rate vs. high-dose-rate interstitial prostate brachytherapy as monotherapy: Initial findings of a randomized clinical trial.

Brachytherapy 16:608-615, 2017

IF 2,082 (2016)

Major T, Polgár Cs. Treatment planning for multicatheter interstitial brachytherapy of breast cancer – from Paris system to anatomy-based inverse planning.

J Contemp Brachyther 9:89-98, 2017

IF 1,496 (2016)

Hepel JT, Arthur D, Shaitelman S, Polgár Cs, Todor D, Zoberi I, Kamrava M, **Major T**, Yashar C, Wazer DE. American Brachytherapy Society consensus report for accelerated partial breast irradiation using interstitial multicatheter brachytherapy.

Brachytherapy 16:919-928, 2017

IF 2,082 (2016)

Fenti közlemények összesített impakt faktora: 63,657

Fenti közlemények független hivatkozásainak száma: 419

7. Köszönetnyilvánítás

Tudományos munkám során, a témából adódóan több orvos munkatársammal is szoros szakmai együttműködést kellett kialakítanom. Hálás vagyok mindannyiuknak a közös munkáért.

Külön fejezem ki köszönetemet:

Polgár Csaba professzor úrnak, akivel nagyszámú közös publikációt eredményező kitűnő szakmai és tudományos együttműködést tudtam kialakítani. Hálával tartozom neki a brachyterápia alkalmazása terén nyújtott ösztönző lelkesedéséért és az utóbbi években vezetőként nyújtott sok-sok támogatásért.

Fodor János tanár úrnak az állandó buzdításért, a sok hasznos konzultációért és baráti segítőkészségéért, valamint a tudományos közlemények elkészítéséhez adott értékes tanácsaiért,

Ágoston Péter adjunktus úrnak a prosztata brachyterápia hazai bevezetését követő klinikai - dozimetriai vizsgálatokban nyújtott segítségéért és a több tudományos előadást és közleményt eredményező gyümölcsöző együttgondolkodásért és együttműködésért,

Kásler Miklós professzor úrnak, az Országos Onkológiai Intézet főigazgatójának, akinek vezetése alatt intézetünkben megteremtődtek a modern brachyterápiás kezelések, valamint a nemzetközi szinten is elismert tudományos munkavégzés feltételei.

Hálával tartozom a többi fizikus munkatársamnak is, akik a napi betegellátással kapcsolatos feladatok részbeni átvállalásával számomra időt biztosítottak a tudományos munkavégzéshez és ezzel közvetetten járultak hozzá az értekezés elkészítéséhez.

Köszönet illeti családomat a türelemért, megértésért és a biztos családi háttér nyújtásáért.