dc\_1454\_17

### MTA Doktora pályázat



# DOKTORI ÉRTEKEZÉS

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

**Major Tibor** 



Budapest, 2017

### Tartalomjegyzék

1. Az értekezésben gyakran előforduló rövidítések jegyzéke
2. Bevezetés
<b>3. Célkitűzések</b>
<b>4. Vizsgálatok és módszerek</b> 12
4.1 Brachyterápiás tűzdelések dóziseloszlásainak jellemzésére használt paraméterek 12
4.1.1 Tűzdelési geometriára jellemző paraméterek12
4.1.2 Céltérfogatra vonatkoztatott paraméterek 13
4.1.3 Védendő szervekre vonatkoztatott paraméterek14
4.2 Dozimetriai rendszerek összehasonlítása szabályos geometriájú céltérfogatoknál 14
4.3 Hagyományos és optimalizált dozimetriai rendszerek összehasonlítása emlő-
tűzdeléseknél 18
4.4 ICRU ajánlások és CT-alapú tervezés
4.5 Emlőtűzdelés és ballon brachyterápia dozimetriai összehasonlítása
4.6 CT-képvezérelt emlőtűzdelések 22
4.6.1 Dozimetriai elemzések randomizált klinikai vizsgálatban végzett emlő-
tűzdeléseknél 24
4.6.2 Emlőtűzdelés vs. külső sugárterápia részleges emlőbesugárzásnál 24
4.6.2.1 Tűzdelés vs. konformális külső sugárterápia24
4.6.2.2 Tűzdelés vs. intenzitásmodulált sugárterápia (IMRT)
4.6.3 Hagyományos vs. inverz dózisoptimalizáló algoritmusok26

4.7 Céltérfogat meghatározásánál a kontúrozásban résztvevők eredményei közötti
különbségek felmérése emlő brachyterápiánál27
4.8 Ajánlások céltérfogat meghatározására és kontúrozására emlőtűzdeléssel végzett
részleges emlőbesugárzásnál 30
4.9 Prosztatatűzdelések HDR afterloading technikával és véglegesen beültetett LDR
sugárforrásokkal
4.9.1 Szabad vs. kötött LDR sugárforrásos prosztatatűzdelés
4.9.2 Posztimplantációs dozimetria LDR prosztatatűzdeléseknél
4.9.3 LDR és HDR prosztatatűzdelések dozimetriai összehasonlítása
4.10 Statisztikai elemzések
<b>5. Eredmények</b>
5.1 Dozimetriai rendszerek összehasonlítása szabályos geometriájú céltérfogatoknál 38
5.2 Hagyományos és optimalizált dozimetriai rendszerek összehasonlítása CT-alapú
emlőtűzdeléseknél 40
5.3 ICRU ajánlások és CT-alapú tervezés
5.4 Emlőtűzdelés és ballon brachyterápia dozimetriai összehasonlítása
5.5 Dozimetriai elemzések randomizált klinikai vizsgálatban végzett emlő-
tűzdeléseknél 47
5.6 Emlőtűzdelés vs. konformális külső besugárzás 51
5.7 Emlőtűzdelés vs. intenzitásmodulált sugárterápia (IMRT)
5.8 Hagyományos vs. inverz dózisoptimalizáló algoritmus 56
5.9 Céltérfogat meghatározásánál a kontúrozásban résztvevők eredményei közötti

zett
ı 95
101
102
114
116
· · · · · · · ·

1. Az értekezésben gyakran előforduló rövidítések jegyzéke						
2D	- két dimenzió					
3D	- három dimenzió					
APBI	- gyorsított részleges emlőbesugárzás ("accelerated partial breast irradiation")					
BT	- brachyterápia					
CDS	- konformális dozimetriai rendszer ("conformal dosimetry system")					
CI	- lefedési index ("coverage index")					
COIN	N - konformális index ("conformal index")					
СТ	- számítógépes rétegvizsgáló eszköz ("computer tomograph")					
CTV	- klinikai céltérfogat ("clinical target volume")					
<b>D90</b>	- a céltérfogat 90%-át besugárzó dózis					
<b>D</b> <sub>max</sub>	- maximális dózis					
<b>D</b> <sub>min</sub>	- minimális dózis					
<b>D</b> <sub>bőr</sub>	- maximális bőrdózis					
D <sub>tüdő</sub>	- maximális tüdődózis					
<b>D</b> <sub>szív</sub>	- maximális szívdózis					
DNR	- dózisegyenetlenségi hányados ("dose non-uniformity ratio")					
DHI	- dózishomogenitási index ("dose homogeneity index")					
DVH	- dózis-térfogat hisztogram ("dose-volume histogram")					
EI	- külső térfogati index ("external volume index")					
ESTR	O- Európai Sugárterápiás Társaság ("European Society for Therapeutic Radiology and					
	Oncology")					
GEC	- Európai Curie-terápiás csoport ("Groupe Européen de Curiethérapie")					
GO	- geometriai optimalizálás					
GOS	- geometriailag optimalizált rendszer ("geometrically optimized system")					
GRO	- grafikus optimalizálás ("graphical optimization")					
HI	- homogenitási index ("homogeneity index")					
HIPO	- hibrid inverz tervezés és optimalizálás ("hybrid inverse planning & optimization")					
HDR	<b>R</b> - nagy dózisteljesítmény ("high dose rate")					
ICRU	- Sugárzási Mértékegységek és Mérések Nemzetközi Bizottsága ("International					
	Commission on Radiation Units and Measurements")					
IMRT	- intenzitásmodulált sugárterápia ("intensity modulated radiation therapy")					

- LDR alacsony dózisteljesítmény ("low dose rate")
- MCD átlagos középponti dózis ("mean central dose")
- MTD minimális céltérfogat dózis ("minimum target dose")
- MSB MammoSite brachyterápia
- **OI** túldozírozási térfogati index ("overdose volume index")
- PDS Párizs-i dozimetriai rendszer ("Paris dosimetry system")
- PTV tervezési céltérfogat ("planning target volume")
- RTG röntgen
- SSDS léptető forrásos dozimetriai rendszer ("stepping source dosimetry system")
- $V_{xGy}$  x Gy-vel besugarazott térfogat cm<sup>3</sup>-ben
- Vxx a szervtérfogatnak a referenciadózis xx %-val besugarazott százaléka

#### 2. Bevezetés

A radioaktivitás (1896, Becquerel) és a rádium (1898, Pierre és Marie Curie) felfedezése után már néhány évvel, 1901-ben rádiummal végezték az első sugárkezelést, és ezzel elkezdődött a brachyterápia (BT) máig tartó története. Kezdetben a rádiumot használták BT-s kezelésekre, de 1934-ben a mesterséges radioaktivitás felfedezése (Irene Curie és Frederick Joliot) új lehetőségeket nyitott a sugárforrások terápiás alkalmazásában. A "brachy" görög szó magyarul rövidet jelent, és ez utal a kezelés jellegére. Ugyanis brachyterápia során a radioaktív sugárforrásokat közvetlenül a daganatba vagy annak közelébe helyezik el, melynek következménye, hogy a források közelében nagy dózisok szolgáltathatók ki céltérfogatra a közelben lévő normál szövetek vagy védendő szervek alacsony dózisterhelése mellett. Ezt a sugárforrások körül kialakuló kedvező tulajdonságú dózisviszonyok teszik lehetővé, amelyek alapvető geometriai és fizikai törvényszerűségekből adódnak. A BT egyik formája az interstitialis (szövetközi) BT, melynek során a sugárzó izotópok műtéti úton elhelyezett tűk vagy katéterek segítségével kerülnek a besugárzandó szövetbe (daganatba). Ezt a sugárterápiás kezelési módszert tűzdelésnek is hívjuk.

Az interstitialis BT történetének kezdetekor a megfelelő elméleti ismeretek hiányában az izotópokat csupán tapasztalati úton szerzett megfigyelések alapján használták. Később a fizikai dozimetria megalapozását követően különböző dozimetria rendszereket dolgoztak ki, melyek kötött szabályokat írtak elő a források térbeli elrendezésére, a besugárzási időre és a dóziselőírásra. Azonban megfelelő képalkotó eljárások hiányában ezek a dozimetriai rendszerek individuális besugárzástervezésre, illetve besugárzásra csak korlátozottan voltak használhatók.

Az elmúlt évtizedek technológiai fejlődése a sugárterápián belül a brachyterápiában is olyan új besugárzási lehetőségek megjelenéséhez vezetett, melyek már túllépnek a klasszikus dozimetriai rendszerek keretein. Új kisméretű, de nagy aktivitású sugárforrások kifejlesztése (pl. Ir-192), a távvezérelt utántöltéses ("afterloading") technika megjelenése, a metszetképalkotó eljárások, valamint a számítógépes besugárzástervezés alkalmazása a hagyományos kezelésektől jelentősen eltérő besugárzási módszerek klinikai bevezetését tették lehetővé [1-4].

Dozimetriai szempontból nagy előrelépés volt a nagy dózisteljesítményű ("high dose rate", HDR) léptető sugárforrásos, utántöltéses (afterloading) besugárzókészülékek megjelenése a múlt század 60-as éveiben. HDR-ről akkor beszélünk, amikor a dózisteljesítmény nagyobb, mint 12 Gy/h. Ezekben a készülékekben egy 370 GBq (10 Ci) kezdeti

aktivitású, kisméretű (0,9 x 3,5 mm) zárt sugárforrás van, amit a hozzáforrasztott fém huzal léptető motorral történő mozgatásával lehet a katéteren/applikátoron belül a megfelelő pozícióba eljuttatni [1]. Ennek a technikának egyik előnye, hogy az applikátorok/katéterek betegbe történő elhelyezésekor a sugárforrás az afterloading készülékben egy sugárvédett tároló egységben van, és ezért a személyzetet gyakorlatilag nem éri sugárterhelés. A kezelés indításakor a személyzet kívülről, távvezérléssel jutattja a sugárforrást az applikátorba vagy katéterbe (utántöltéses eljárás). A besugárzás alatt csak a beteg tartózkodik a sugárvédett kezelő helyiségben, a személyzet kívülről felügyeli a kezelést. A HDR afterloading technika másik előnye, hogy a léptető mozgatási technika következtében a sugárforrás különböző pozíciókban különböző ideig tartózkodhat a katéterekben, így a változó besugárzási idők használatával az eredő dóziseloszlás alakja bizonyos határok között tetszőlegesen alakítható. A sugárforrás megállási idők manuálisan is megadhatók, de a gyakorlatban a meghatározásukra különböző számítógépes dózisoptimalizáló módszereket fejlesztettek ki, melyek eltérő módon befolyásolják a dóziesloszlások homogenitását és konformalitását.

Az interstitialis BT alkalmazási területe elsősorban a fej-nyak-, lágyrész-, emlő- és prosztatadaganatok sugárterápiás kezelése, amely lehet a külső sugárterápiát kiegészítő ún. "boost" besugárzás vagy egyedüli BT. Utóbbi esetben a beteg csak BT-s kezelésben részesül. Hazánkban nagy múltja van az interstitialis emlő BT-nak. Kisfaludy Pál [5] már az 1930-as években végzett emlőtűzdeléseket rádiumtűkkel. A HDR utántöltéses eljárással végzett emlőtűzdelésekről hazánkban elsőként Mayer és mtsai. [6] számoltak be az 1990-es évek elején.

A brachyterápiás források közvetlen közelében mindig nagy dózisok alakulnak ki, de ezek csak kis térfogatokra korlátozódnak, és ezért általában nem okoznak súlyos mellékhatásokat. Más a helyzet akkor, amikor nagyobb térfogatokban alakulnak ki magas dózisok, mert ez a radionekrózis kialakulásának a kockázatát növeli. Ezt elkerülendő, az interstitialis tűzdelések egyik célja, hogy a besugárzandó térfogatban lehetőség szerint minél homogénebb dóziseloszlás jöjjön létre. Különösen fontos ez az emlőmegtartó műtétet követő BT-s besugárzásoknál. A megfelelő brachyterápiás kezelés további követelménye a céltérfogat lehető legnagyobb részének az előírt dózissal történő besugárzása (dózislefedettség), a körülötte levő ép szövetek dózisterhelésének a minimalizálása mellett. A gyakorlatban ez azt jelenti, hogy az előírt dózisnak megfelelő izodózisgörbe, ill. felület követi a céltérfogat térbeli alakját. Az ilyen besugárzást konformális sugárterápiának nevezzük.

A hagyományos BT-s besugárzástervezésnél a dóziseloszlások kiértékelése síkbeli izodózisgörbék vizuális megfigyelésével és korlátozott számú referencia pontban kiszámolt dózisértékekkel történik. Ezekkel a módszerekkel komplexebb tűzdelések terveinek kvantitatív kiértékelése már nem lehetséges, ahhoz térbeli paraméterek használatára van szükség. A dózis-térfogat összefüggések vizsgálatát a modern metszetképalkotó eljárásoknak a brachyterápiás tervezésbe történő bevezetése tette lehetővé [3,7].

Intézetünkben nagy hagyománya van az emlő- és prosztatadaganatok szövetközi brachyterápiájának. Emlőtűzdeléseket először "boost" kezelésként végeztünk, majd később elkezdtük az egyedüli interstitialis emlő BT-t. Ugyanis az utóbbi évtized klinikai vizsgálatai alapján, emlődaganatos betegeknél válogatott betegcsoportban elhagyható a standard kezelésnek számító teljesemlő-besugárzás, és helyette elegendő az eltávolított daganat helyének (tumorágy) és 1-2 cm-es környezetének az ellátása [8-11]. Ezt a kezelési módszert részleges vagy parciális emlőbesugárzásnak hívjuk, ami azért lehet megfelelő kezelés, mert a helyi daganatkiújulások leggyakrabban a tumorágy közvetlen közelében alakulnak ki, aminek a megelőzéséhez viszont elegendő a lokális besugárzás. Ugyanakkor a kisebb besugárzandó térfogat megengedi, hogy a hagyományos 2 Gy-s frakciódózis növelésével és a frakciószám csökkentésével (hipofrakcionált sugárkezelés), valamint a napi kétszeri frakcionálással az összes kezelési időt lerövidítsük (gyorsított sugárkezelés). A nagyobb frakciódózisú, csökkentett számú frakcióval végzett kezelési technikát APBI-nek ("accelerated partial breast irradiation") hívjuk. Többféle APBI technika létezik, de a leghosszabb követési idővel és legtöbb klinikai tapasztalattal az interstitialis BT rendelkezik [8-9]. Az utóbbi évtized technológiai fejlődésének köszönhetően ma már korszerű külső besugárzási technikával is végezhetünk APBI-s kezeléseket. A nem invazív módszer miatt sok intézetben az ilyen típusú besugárzásokat preferálják. A kívülről történő besugárzás miatt, azonban ilyen esetekben mindig nagyobb térfogatot kell besugarazni, ami hatással van a védendő szervek dózisterhelésére. Mindkét módszernek vannak előnyei és hátrányai, ezért a dozimetriai összehasonlításuk segítséget nyújthat a klinikusoknak egy adott betegnél a lehető legjobb kezelési módszer kiválasztásában.

Emlő BT-t kezdetben a külső besugárzás kiegészítéseként "boost" dózis leadására alkalmaztunk, majd később elkezdtük az egyedüli interstitialis kezeléseket is. Prosztata BT-t 2001 óta végzünk intézetünkben [12]. Kezdetben ezzel a technikával is "boost" kezeléseket végeztünk 10 Gy dózissal egy vagy két frakcióban. A betegeket ultrahang (UH) alapú besugárzástervezést követően HDR afterloading készülékkel kezeltük Ir-192 sugárforrás

alkalmazásával. Miután kellő tapasztalatot szereztünk a prosztata HDR BT-ban, 2008-ban elkezdtük a permanens izotópbeültetéses technikát kis aktivitású I-125 sugárforrásokkal [13]. A besugárzástervezést itt is intraoperatív körülmények között, valós idejű UH képek alapján végeztük. Kezdetben ún. szabad sugárforrásos ("loose seed") technikát alkalmaztunk, majd 79 beteg kezelése után áttértünk a kötött sugárforrásos ("stranded seed") módszerre, és jelenleg is ezt a technikát használjuk. 2015-ben egy klinikai vizsgálat keretében elkezdtük a HDR afterloading technikával végzett egyedüli (monoterápiás) prosztatatűzdelést is.

Az elmúlt években/évtizedben sok betegnél végeztünk emlőtűzdelést és prosztata brachyterápiát. Kezdetben csak HDR afterloading technikát alkalmaztunk Ir-192 sugárforrást használva. Időközben a besugárzástervezés hatalmas fejlődésen ment át, új szoftverek jelentek meg, melyekkel jobban ki tudtuk használni a léptető sugárforrás nyújtotta előnyöket, különösen a különböző dózisoptimalizálási algoritmusok alkalmazásával. A prosztatatűzdeléseknél használt, véglegesen beültetett sugárforrások I-125 izotópot tartalmaznak, melynek aktivitása és energiája is jelentősen eltér az Ir-192-től. Továbbá, mivel egy betegnél minden sugárforrás aktivitása azonos, a dózisviszonyok alakítását csak a források térbeli elrendezésének a változtatásával szabályozhatjuk. Ez megfelel az azonos forrásmegállási idők alkalmazásának a HDR technikánál. Fentiek alapján dozimetriai szempontból jelentős különbség van a kétféle izotóp használtában.

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

#### 3. 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 brachterápiás 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 prosztatadaganatok szabad és kötött sugárforrásokkal végzett izotópbeültetéses tűzdeléseinek dozimetriai összehasonlítása a céltérfogat-ellátottság és a védendő szervek dózisterhelése szempontjából.
- Izotópbeültetéses prosztatatűzdeléseknél 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 tűzdeléses prosztata brachterápiás kezelések dozimetriai értékelése és a kétféle technika összehasonlítása. dc\_1454\_17

#### 4. Vizsgálatok és módszerek

#### 4.1 Brachyterápiás tűzdelések dóziseloszlásainak jellemzésére használt paraméterek

A tűzdelések dóziseloszlásainak kvantitatív jellemzésére dózis-térfogat hisztogramból (DVH) számolunk különböző paramétereket. Leggyakrabban kumulatív DVH-t használunk, ami grafikus formában mutatja meg, hogy az adott szerv térfogatának mekkora része kapja meg a kiválasztott dózist (**1. ábra**). Fontos megjegyezni, hogy a DVH ugyan megadja, hogy egy adott térfogatrész mekkora dózist kap, de arról nem ad információt, hogy ez a térfogatrész hol helyezkedik el. Ezért fontos, hogy a dóziseloszlások kiértékelésénél a DVH-n kívül a térbeli tájékozódás céljából az izodózisgörbéket is mindig megtekintsük.



1. ábra: Dózis-térfogat hisztogram (DVH) a céltérfogatra (CTV) és védendő szervekre.

#### 4.1.1 Tűzdelési geometriára jellemző paraméterek

A klasszikus BT-ban még nem volt lehetőség 3D-s céltérfogat pontos meghatározására, ezért ennek hiányában csak olyan tervkiértékelési paramétereket definiáltak, melyek csak a katéterek, ill. sugárforrás-pozíciók térbeli elhelyezkedésétől függnek. Ezek a következők:

- $V_{ref}$ : a referencia (vagy előírt) dózis által besugarazott térfogat cm<sup>3</sup>-ben
- $V_{1.5xref}$ : a referencia (vagy előírt) dózis másfélszerese által besugarazott térfogat
- **DNR**: dózisegyenetlenségi hányados,  $DNR = V_{1.5xref} / V_{ref}$
- **DHI**: dózishomogenitási index,  $DHI = (V_{ref} V_{1.5xref}) / V_{ref}$ , vagyis DHI = 1 DNR

Fenti definíciókból következik, hogy egy homogén dóziseloszlást alacsony DNR és magas DHI értékkel jellemezhetünk. Ideális értékük 0 (DNR), illetve 1 (DHI).

#### 4.1.2 Céltérfogatra vonatkoztatott paraméterek

A metszetképalkotó eljárások megjelenésével lehetővé vált a besugárzandó vagy tervezési céltérfogat (PTV, planning target volume) pontos meghatározása, ami már térfogati paraméterek használatát teszi szükségessé. Általában relatív értékeket használunk, melyeket térfogatnál a céltérfogatra ( $V_{PTV}$ ), dózisnál pedig a referencia vagy előírt dózisra (PD, prescribed dose) vonatkoztatunk. A leggyakrabban használt paraméterek:

- **V**<sub>PTV</sub>: céltérfogat (PTV) nagysága cm<sup>3</sup>-ben
- Vx: a céltérfogatnak "x" %-os relatív dózissal besugarazott százaléka
- **Dx**: relatív dózis, amivel a céltérfogat "x" százalékát sugarazzuk be
- **D**<sub>min</sub>: százalékos minimális dózis
- CI (coverage index): lefedési index, ami megadja, hogy a céltérfogatnak hányad része kapja meg az előírt dózist (CI = V100 / 100)
- **HI** (homogeneity index): relatív dózishomogenitási index, ami megadja, hogy a céltérfogatnak hányad része kapja meg ez előírt dózis 100% és 150%-a közé eső részét
- OI (overdose volume index): túldozírozási index, ami megadja, hogy a céltérfogatnak hányad része kapja meg az előírt dózis kétszeresét
- EI (external volume index): külső térfogati index, ami megadja, hogy a céltérfogathoz viszonyítva, a céltérfogaton kívüli normálszövet mekkora térfogatrésze kapja meg az előírt dózist
- **COIN** (conformal index): konformális index, ami jellemzi, hogy a referencia izodózisfelület mennyire pontosan követi a céltérfogat alakját

Definíció szerint COIN =  $PTV_{ref} / V_{PTV} \times PTV_{ref} / V_{ref}$ , ahol  $PTV_{ref}$  a céltérfogatnak a referencia dózissal besugarazott nagysága cm<sup>3</sup>-ben. Fenti definíciókból következik, hogy optimális dóziseloszlásnál a CI és HI magas (maximum 1,0), az OI és EI pedig alacsony (ideális esetben 0). A COIN képletben az első tag megegyezik a CI-vel, a második tag pedig a céltérfogat körüli normálszövet felesleges besugárzását jellemzi. Mindkét tagnál a magas érték előnyös, ezért a COIN-nak is magasnak kell lennie (maximum 1,0) konformális besugárzásnál.

#### 4.1.3 Védendő szervekre vonatkoztatott paraméterek

A modern BT-ban a céltérfogat dózisviszonyainak leírásán kívül a védendő szerveket ért sugárzást is jellemezni kell. Erre a leggyakrabban használt paraméterek a következők:

- **V**<sub>szerv</sub>: védendő szerv térfogatának nagysága cm<sup>3</sup>-ben
- **D**<sub>max</sub>: százalékos maximális dózis
- **D**<sub>átl</sub>: százalékos átlagdózis
- Vx: a védendő szerv térfogatának "x" relatív dózissal besugarazott százaléka
- **Dx**: relatív dózis, amivel a szerv térfogatának "x" százalékát sugarazzuk be
- D<sub>xcm</sub>3: a védendő szerv legnagyobb dózist kapott "x" cm<sup>3</sup>-ének minimális dózisa (abszolút vagy relatív)

#### 4.2 Dozimetriai rendszerek összehasonlítása szabályos geometriájú céltérfogatoknál

Európában a klasszikus BT-s tűzdeléseket leggyakrabban a Párizs-i dozimetriai rendszer (PDS, Paris dosimetry system) alapján végezték [14], melynek geometria alapjait a mai modern képvezérelt tűzdeléseknél is használják. Klinikai alkalmazása során a céltérfogat alakját és méretét megfelelő képalkotás hiányában csak közelítőleg tudták meghatározni. Definíció szerint a szabályos tűzdelési geometriához mindig szabályos alakú céltérfogat tartozik. Eredetileg huzalforrásokra dolgozták ki, de később alkalmazták léptető forrásos HDR technikánál is [15]. Ennek részletes dozimetriai vizsgálatához a PDS szabályait felhasználva 3 tűzdelési geometriára szabályos céltérfogatokat hoztam létre, melyekre négyféle dozimetriai rendszerrel számoltam dóziseloszlásokat HDR Ir-192 sugárforrást használva [16,17]. A céltérfogatok keresztmetszeti nézetét a **2. ábra**, a geometriai para-

métereit pedig az **1. táblázat** mutatja. A céltérfogatok hossza 3, 5 és 7 cm, a katéterek közötti távolság pedig 1, 1,5 és 2 cm volt. Ily módon összesen 27 céltérfogatot hoztam létre. A forrás léptetési távolsága 0,5 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. Ehhez először a besugárzási hosszakat 1 cm-rel nagyobbnak vettem a céltérfogat hosszánál (L), majd 0,5 cm-es lépésekkel fokozatosan csökkentettem, amíg 1 cm-rel rövidebbek lettek L-nél. Közben kiszámoltam a COIN-t és megkerestem azt a hosszat, amelynél a COIN maximális volt. A PDS-nél a rendszer szabályainak megfelelő hosszakat használtam, melyek 20-30%-kal túlnyúltak a céltérfogaton.



**2. ábra**: Háromféle szabályos céltérfogat keresztmetszeti képe. A pontok a katétereket, a keresztek a középponti, a kis négyzetek pedig a felszíni dózispontokat jelölik.

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

Az SSDS-nél a dózispontokra és geometriára, míg a CDS-nél a dózispontokra végeztem dózisoptimalizálást. PDS-nél a dóziselőírás az alappontok átlagdózisának 85%-ra történt, ami minden esetben 95%-os céltérfogat-lefedettséget eredményezett (CI=0,95). A másik két rendszernél a dózispontokra történő normalizálás (100%) után a dóziselőírásra szolgáló izodózisgörbét úgy választottam ki, hogy a CI mindig 0,95 legyen. Ezzel a módszerrel az összehasonlítás alapja az azonos céltérfogat-lefedettség volt. Dózis-térfogat paramétereket számoltam, majd azokkal összehasonlítottam a négyfle dozimetriai rendszert.

### **1. táblázat:** A 27 céltérfogat geometriai adatai és a katéterelrendezések tulajdonságai

Céltérfogat	Szélesség	Vastagság	Térfogat <sup>*</sup>	Katéterek	
	(cm)	(cm)	(cm <sup>3</sup> )	távolsága (cm)	elrendezése
Vékony téglatest	3,6	0,6	6,5; 10,8; 15,1	1,0	egysíkú
	5,5	0,9	14,8; 24,7; 34,6	1,5	
	7,3	1,2	26,3; 43,8; 61,3	2,0	
Vastag téglatest	3,5	1,6	16,8; 28,0; 39,2	1,0	kétsíkú, négyzetes
	5,3	2,4	38,2; 63,6; 89,0	1,5	
	7,1	3,2	68,2; 113,6; 159,0	2,0	
Trapéz alapú hasáb	3,7, 2,2 <sup>#</sup>	1,3	11,5; 19,2; 26,8	1,0	kétsíkú, háromszög
	5,5, 3,3 <sup>#</sup>	2,0	26,4; 44,0; 61,6	1,5	
	7,1,4,5 <sup>#</sup>	2,6	45,2; 75,4; 105,6	2,0	

<sup>\*</sup>a térfogatok 3,0; 5,0 és 7,0 cm-es céltérfogat hosszra számolva, <sup>#</sup> alsó és felső szélesség

## 4.3 Hagyományos és optimalizált dozimetriai rendszerek összehasonlítása emlőtűzdeléseknél

A szabályos céltérfogatokkal végzett vizsgálataink után valódi céltérfogatoknál is tanulmányoztuk a különböző dozimetriai rendszereket [18]. Tizenhét emlőtűzdeléssel kezelt beteg CT képei alapján négy dozimetriai rendszerrel készítettem besugárzási terveket és dozimetriailag összehasonlítottam azokat. A kezelések tervezése kétirányú röntgenfelvétel alapján történt a katéterek és sebészi klippek 3D-s rekonstrukciója alapján. Az egyes katéterekben a besugárzási hosszakat a klippek helyzete alapján határoztuk meg, a referencia dózispontokat a katéterektől kifelé, adott távolságra (5-7 mm) helyeztük el (**3. ábra**).



3. ábra: Katéterekhez viszonyított referencia dózispontok elhelyezése

Az ábrán a piros pontok a forrásmegállási pozíciókat, a kék pontok pedig a dózispontokat mutatják. Ezt követően a dózispontokra és geometriára történő optimalizálást végeztünk, a dóziseloszlást normalizáltuk a dózispontok átlagdózisára, majd a dózist a 100%-os izodózisgörbére írtuk elő. Ebben a tanulmányban ezt a módszert hagyományos technikának (CONV, conventional) hívtuk. A tervezést követően a betegeken CT vizsgálatot végeztünk, és a képek alapján rekonstruáltuk az eredeti kezelési tervet. Berajzoltuk a műtéti 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 (**4. ábra**), majd geometriailag optimalizált (GOS) és

konformális dozimetriai rendszert (CDS) használva (**5. ábra**). A katéterekben az optimális besugárzási hosszakat az előző tanulmány eredményei alapján választottam. A GOS-nál a dóziselőírás megegyezett a PDS-nél alkalmazottal (átlagos középponti dózis (MCD) 85%-ra), míg a CDS-nél a felszíni dózispontok átlagdózisára (100%) írtam elő a dózist (**5.b ábra**).



4. ábra: Középponti dózispontok (sárga pontok) a Párizs-i dozimetriai rendszer (PDS) szerint



**5. ábra:** Referencia dózispontok (kék pntok) a 3D-s céltérfogat felszínén (a) és relatív dóziseloszlás a pontokra történő dózisnormalizálás után (b)

A tervek összehasonlítását DVH paraméterek alapján végeztem. Továbbá, ebben a vizsgálatban használtam az ICRU 58-ban [18] javasolt dózishomogenitásra jellemző paramétereket is. Az egyik a középponti síkban a lokális minimum dózisok eltérése az átlagos középponti dózistól (MCD), a másik pedig a céltérfogat minimális dózisának és az MCD-nek a hányadosa. Az MCD-nél nagyobb értékeket MCD+ -szal, a kisebbeket pedig MCD- -szal jelöltem.

#### 4.4 ICRU ajánlások és CT-alapú tervezés

Az ICRU 1997-ben közölte ajánlásait az interstitialis brachyterápia jelentéséhez javasolt dózis és térfogat paraméterekről [19]. A metszetképalkotó eljárások hiányában akkor még nem volt lehetséges igazi 3D-s tervezést végezni, ezért a paraméterek csak a dózishomogenitásra vonatkoznak. Negyvenkilenc emlőtűzdeléssel kezelt beteg besugárzási terve alapján megvizsgáltam ezeknek a paramétereknek a szerepét a CT-alapú konformális interstitialis emlő brachyterápiában [20].

Az ICRU ajánlások egy része a Párizs-i dozimetriai rendszer koncepcióján alapul, például fontos szerepe van az átlagos középponti dózisnak (MCD). A nagy dózisú térfogatot ("high dose volume") is ehhez viszonyítják, és az egyenlő az MCD 150%-val besugarazott térfogattal. Alacsony dózisú térfogatnak ("low dose volume") pedig a céltérfogaton belül az előírt dózis 90%-val besugarazott térfogatot hívják, ami valójában megegyezik a V90-nel.

Az ICRU által javasolt dózishomogenitási paramétereket kiszámoltam, majd korreláció analízist végeztem azt vizsgálva, hogy vajon van-e összefüggés a különböző paraméterek között.

#### 4.5 Emlőtűzdelés és ballon brachyterápia dozimetriai összehasonlítása

A 2000-es évek elején az USA-ban fejlesztették ki a MammoSite (Hologic Inc, MA, USA) ballon applikátort (**6. ábra**) részleges emlőbesugárzáshoz [21,22]. Az applikátornak kettős belső csatornája (lumen) van, az egyik a sugárforrás befogadására szolgál, a másikon keresztül pedig a katéter végén levő szilikon ballont lehet felfújni vagy leereszteni. Az applikátort a daganat eltávolítása után a műtéti üregbe helyezik, a sebet bevarrják, majd a ballont felfújják. Ekkor a ballon közel gömb alakú lesz és kifeszíti a műtéti üreget. Kezelésnél a centrális csatornát egy speciális csatlakozóval összekötik a HDR afterloading készülékkel, ami az Ir-192 sugárforrást a ballon középpontjába juttatja. Így a besugárzás egyetlen forrásmegállási pozícióval történik, aminek következménye a közel gömbszerű dóziseloszlás

(7. ábra). A kezelés a frakcionálástól függően néhány napig tart. Addig az applikátor a betegben marad, majd az utolsó frakció után leeresztik a ballont és eltávolítják az applikátort.



**6. ábra:** MammoSite ballon applikátor két csatornával és csatlakozóval. A középső csatornán keresztül kerül a sugárforrás a ballon közepébe, a másikon pedig felfújható/leereszthető a ballon.



**7. ábra:** Relatív dóziseloszlás a MammoSite ballon applikátor körül. A dózis referencia pont (piros körben kereszt) 1 cm-re van a ballon felszínétől.

A németországi University of Schleswig-Holstein, Kiel brachyterápiás központjával közösen részt vettünk egy európai, prospektív fázis 2 vizsgálatban az applikátor európai használatának a bevezetése céljából [24]. Huszonnégy beteget kezeltünk MammoSite ballon applikátorral, tizenkettőt Budapesten és tizenkettőt Kielben. A besugárzástervezéshez 3 mmes CT szeleteket használtunk. A dóziselőírás referencia pontja 1 cm-re volt a ballon felszínétől (**7. ábra**). A teljes dózis 34 Gy volt, 10 x 3,4 Gy frakcionálással. A PTV a ballon körüli 1 cm vastagságú gömbhéj volt, amit a ballon térfogatának a kiterjesztésével hoztunk létre. Az így megnövelt térfogatból kivontuk a ballon térfogatát, így a PTV csak emlőszövetet tartalmazott (**8. ábra**). Amennyiben szükséges volt, a PTV-t korlátoztuk a bőr-felszín alatt 5 mm-re, illetve a mellkasfalon. A terveket izodózisgörbék megtekintésével és DVH paraméterekkel értékeltük ki. Ezt 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.



**8. ábra:** A céltérfogat (PTV) (ballon körüli 1 cm vastagságú gömbhéj) három egymásra merőleges CT szeleten.

#### 4.6 CT-képvezérelt emlőtűzdelések

Az emlőtűzdeléseket vékony fémtűkkel végeztük, melyeket az emlőre helyezett tűvezető sablon (templét) segítségével helyeztünk az emlőbe, majd a fémtűket hajlékony műanyag katéterekre cseréltük. A betegeket microSelectron V2 (Elekta Brachytherapy, Hollandia) nagy dózisteljesítményű (HDR) afterloading készülékkel kezeltük 370 GBq (10 Ci) kezdeti aktivitású Ir-192 sugárforrást használva. A besugárzástervezést Plato v14.4 és Oncentra Brachytherapy v4.3 tervezőrendszerrel két CT-vizsgálat alapján végeztük. Az ún. előtervezés során az emlőre felhelyezett műanyag templéttel készítettünk egy CT-sorozatot 3 mm-es szeletvastagsággal. A CT-képeken berajzoltuk a tumorágyat, majd az ép sebészi szél figyelembevételével létrehoztuk a PTV-t. Ezt követően 3D-s rekonstrukció segítségével meghatároztuk azokat a templétlyukakat, melyeken keresztül beszúrva a tűket a céltérfogatot geometriailag megfelelően le tudtuk fedni (**9.a ábra**). Ezen információk alapján lokális érzéstelenítés mellett fémtűket szúrtunk az emlőbe, majd a tűk segítségével behelyeztük a műanyag katétereket. Ezt követően egy újabb CT-vizsgálat következett, és az új CT-sorozaton berajzoltuk a céltérfogatot és a védendő szerveket. Utána háromdimenziósan rekonstruáltuk a katétereket és a kontúrozott szerveket (**9.b ábra**). A sugárforrás megállási pozícióit a PTV alakjához úgy választottuk ki, hogy csak a céltérfogaton belül voltak aktív megállási pozíciók. Referencia-dózispontokat hoztunk létre a katéterek között, majd geometriai és grafikus optimalizálás alkalmazásával meghatároztuk a relatív dóziseloszlást. A dóziselőírás dózis-térfogat hisztogram alapján történt. A terápiás dózist olyan izodózisgörbére írtuk elő, ami biztosította, hogy a céltérfogat legalább 90%-a megkapja az előírt dózist (V100≥90%). A maximális relatív bőrdózis nem lehetett nagyobb 70%-nál, a dózishomogenitást jellemző DNR értéke pedig maximum 0,35 lehetett. Az előírt dózis 30,1 Gy, az alkalmazott frakcionálás 7× 4,3 Gy volt.



**9. ábra:** Tűzdelés előtt végzett CT vizsgálat alapján készített 3D-s rekonstrukció a betegről a templéttel és a rá vetített céltérfogattal a katéterek helyének meghatározásához (a). Tűzdelés utáni CT vizsgálat alapján végzett 3D-s rekonstrukció a betegről, a céltérfogattal, a védendő szervekkel és a rekonstruált katéterekkel (b).

#### 4.6.1 Dozimetriai elemzések randomizált klinikai vizsgálatban végzett emlőtűzdeléseknél

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 [25]. A vizsgálat BT-s karára 49 beteget soroltunk be, akiket 2004 és 2009 között emlőtűzdeléssel kezeltünk intézetünkben. A tervezést az osztályunkon bevezetett módszer alapján végeztük. A tervezéshez mindig 2 CT képkészletet készítettünk, az elsőt a katéterek számának és helyének meghatározásához, a másodikat pedig a tűzdelés után a dózisterv elkészítéséhez. Az előírt dózis itt is 7 x 4,3 Gy (30,1 Gy) volt. Geometriai és grafikus optimalizálást, majd individuális dóziselőírást alkalmaztunk. Célul tűztük ki, hogy az előírt dózis a céltérfogat legalább 90%-át sugarazza be (V100  $\geq$ 90%), a DNR ne legyen nagyobb 0,35-nél és a bőr maximális pontdózisa ne haladja meg a 70%-ot. A tervek kiértékeléséhez dózis-térfogat paramétereket és minőségi indexeket használtunk. Védendő szervként berajzoltuk az azonos oldali emlőt és tüdőt, valamint bal oldali daganatoknál a szívet. A bőr maximális dózisát az izodózisgörbék segítségével határoztuk meg, DVH analízist nem végeztünk. A kapott eredményeket összehasonlítottuk az irodalomban közölt adatokkal [26].

#### 4.6.2 Emlőtűzdelés vs. külső sugárterápia részleges emlőbesugárzásnál

#### 4.6.2.1 Tűzdelés vs. konformális külső sugárterápia

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 beteg részleges emlőtűzdeléses besugárzási tervével [27,28]. 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, nonkoplanáris mezőkkel végeztük. A mezőelrendezésnél ügyeltünk arra, hogy a mezők lehetőleg kerüljék el a szívet és a tüdőt, valamint a nyalábok magában az emlőben is minél rövidebb utat tegyenek meg a céltérfogat eléréséig. A mezők alakját sokleveles kollimátorral (MLC) illesztettük a céltérfogat alakjához (konformális besugárzás). A non-koplanáris mezőelrendezést a kezelőasztal kiforgatásával értük el. Az előírt dózis 36,9 Gy volt, 9×4,1 Gy frakcionálással. A külső besugárzási terveket Pinnacle3 v8.0g (Philips, Hollandia), a BT-s terveket pedig Plato-Brachytherapy v14.0 (Nucletron, Hollandia) tervezőrendszerrel készítettük. A besugárzási tervek dózis-térfogat paramétereinek jellemzésére átlagértékeket és érték-tartományokat használtunk.

#### 4.6.2.2 Tűzdelés vs. intenzitásmodulált sugárterápia (IMRT)

Ebben a vizsgálatban 34, korai stádiumú, emlőtűzdeléssel kezelt emlődaganatos nőbeteg besugárzási tervét hasonlítottuk össze külső intenzitásmodulált sugárterápiás (IMRT) kezelés terveivel [29]. A betegekről készült CT képeket a berajzolt kontúrokkal együtt DICOM RT protokoll szerint exportáltuk a külső tervezőrendszerbe (Eclipse v11, Varian, USA) és erre készítettük el az IMRT-s terveket. Ezzel a módszerrel biztosítani tudtuk, hogy a céltérfogat és a védendő szervek minden esetben teljesen megegyeztek a két tervezőrendszerben, és így ki tudtuk zárni a kontúrozásból adódó pontatlanságokat. Ebből az is következik, hogy az összehasonlításban kapott különbségek kizárólag a kétféle besugárzási technika különbözőségéből származnak és más tényezők nem befolyásolják azokat. A betegkiválasztásnál, kontúrozásnál és besugárzástervezésnél a GEC-ESTRO ajánlásait vettük figyelembe [30,31]. 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 réteget definiáltunk, és kontúroztuk a céltérfogathoz közeli bordákat is (10. ábra). A külső terveknél a CTV-t minden irányban megnöveltük 0,5 cm-rel és így hoztuk létre a PTV-t. A BT-s terveknél a PTV megegyezett a CTV-vel, a tervezés során geometriai és grafikus optimalizálást alkalmaztunk. A tervek kiértékeléséhez létrehoztunk még egy szervet, az ún. normál emlőszövetet, amit úgy kaptunk, hogy a teljes emlőtérfogatból kivontuk a PTV térfogatát. Továbbá, a kiértékeléshez a PTV-t is korlátoztuk 0,5 cm-re a külső bőrfelszíntől befelé, létrehozva a PTV\_EVAL-t. 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. A tervek összehasonlítására DVH-ból számolt paramétereket használtunk.



10. ábra: Céltérfogat (piros) és védendő szervek (többi szín) egy CT szeleten

#### 4.6.3 Hagyományos vs. inverz dózisoptimalizáló algoritmus

HDR emlőtűzdeléseknél a leggyakrabban használt dózisoptimalizáló algoritmus a geometriai és a grafikus. Előbbi biztosítja a megfelelő dózishomogenitást, míg utóbbival a dóziseloszlás konformalitását lehet javítani. Ugyanakkor fontos megjegyezni, hogy a grafikus optimalizálás hatására leggyakrabban romlik a dózishomogenitás, ezért többszöri próbálkozás után lehet csak elfogadható eredményt kapni. További nehézséget jelent, hogy a grafikus módszerrel mindig csak egy 2D-s síkban tudjuk az izodózisgörbe alakját módosítani, de ugyanakkor a hatása mindig 3D-s. Ebből következik, hogy a változásokat mindig több szeletben, csak lépésenként lehet értékelni, miközben a DVH adatokat is újra kell számolni. Fenti folyamat többször ismételhető, ami időigényessé teszi ezt a módszert. Az utóbbi években a BT-s tervezőrendszerekben is elérhető már az anatómiai alapú ún. inverz tervezés [32]. Ennél a módszernél előre meg kell adni, hogy milyen dózist szeretnénk leadni a céltérfogatra, és milyen dóziskorlátok legyenek a védendő szervekben vagy a céltérfogat körüli normálszövetben (**11. ábra**).

IPO								
Dose objectives Sampling points								
		ROI	Usage	MinWeight	Min Value [%]	Max Value [%]	MaxWeight	Priority
		CTV	PTV	95	100	150	35	
		borda	OAR			50	30	
		bor	OAR			50	40	
		Normal tissue	Normal Tissue			120	5	

11. ábra: Bemenő dózisparaméterek a HIPO inverz dózisoptimalizáló algoritmushoz.

Inverz tervezés során az optimalizáló algoritmus egyidejűleg és automatikusan veszi figyelembe a céltérfogat dózisellátottságát, a dóziseloszlás homogenitását és a védendő szervek dóziskorlátait. Első lépésként minimum és maximum felületi és/vagy térfogati dóziskorlátokat kell megadnunk a céltérfogatra. Az előbbi biztosítja a céltérfogat-lefedettséget, az utóbbi pedig szabályozza a dózishomogenitást. A védendő szervekre és a normálszövetre értelemszerűen csak maximum korlátokat kell definiálni. Ezen túl még súlyfaktorokat is használhatunk, amikkel a dóziskorlátok egymáshoz viszonyított fontosságát tudjuk szabályozni (**11. ábra**). Az Oncentra Brachy v.4.3 (Elekta Brachytherapy, Hollandia) tervezőrendszerben a HIPO (hybrid inverse planning optimization) algoritmust használtuk [33]. Harmincnégy emlőtűzdelt betegnél a kezelési tervekhez retrospektív HIPO-s terveket készítettünk, majd összehasonlító elemzést végeztünk a hagyományos és inverz optimalizálással készített tervek dozimetriai paraméterei között.

# 4.7 Céltérfogat meghatározásánál a kontúrozásban résztvevők eredményei közötti különbségek vizsgálata emlő brachyterápiánál

Közismert tény, hogy a sugárterápia több lépcsős folyamatának egyik legnagyobb bizonytalansággal járó része a céltérfogat meghatározása, illetve körberajzolása vagy kontúrozása. Ez igaz a részleges emlőbesugárzásra is. A PTV létrehozásának első lépése az eltávolított daganat helyén maradt műtéti üreg körberajzolása a CT szeleteken. Majd ezt követi a biztonsági zóna hozzáadása és ezzel a CTV/PTV létrehozása. Annak ellenére, hogy az emlőtűzdelés a legrégebbi részleges emlőbesugárzási technika, nem született tanulmány a céltérfogat meghatározásakor a kontúrozásban résztvevők által berajzolt kontúrok közötti különbségek ("interobserver variations") felméréséről. Ezért ennek elemzésére egy nemzetközi, multicentrikus vizsgálatot indítottunk a GEC-ESTRO emlő munkacsoportján belül [34]. 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. Kiszámoltuk a berajzolt műtéti üreg és a létrehozott PTV térfogatát és meghatároztuk a középpontjuk helyzetét. Létrehoztuk a térfogatok unióját és közös részét, majd ezekből hasonlósági indexeket számoltunk. Ezek közül a legegyszerűbb a CIcommon index, ami a közös térfogatrész és az unió térfogatának a hányadosa (12. ábra). CI<sub>pairs</sub> a páronkénti hasonlósági indexek átlaga. A Dice együttható definíció szerint a két térfogat közös részének kétszeres szorzata osztva a két térfogat összegével. Az általánosított hasonlósági index (CIgen) olyan esetben is használható, amikor az összehasonlításkor nem egyezik meg a kontúrozók száma [35]. Definíciója szerint páronként vesszük a közös részeket és ezeket összeadjuk, majd az összeget elosztjuk a páronkénti uniók összegével. Képlet formájában:

$$\mathbf{CI}_{\text{gen}} = \frac{\sum_{i,j} |\mathbf{V}_i \cap \mathbf{V}_j|}{\sum_{i,j} |\mathbf{V}_i \cup \mathbf{V}_j|}$$

ahol i és j csak párokra szerepel. A definíció alapján a közös térfogatrészek súlyozva lesznek az alapján, hogy milyen gyakran fordulnak elő a különböző résztvevők által berajzolt térfogatokban. Például a **13. ábrán** a három kontúrozó által berajzolt térfogatok közül a  $V_1$ csak egyben, a  $V_2$  kettőben, a  $V_3$  pedig mindháromban benne volt.



**12. ábra:**  $CI_{common}$  definíciója két térfogatnál ( $CI_{common} = V_1 \bigcap V_2 / V_1 \bigcup V_2$ ),  $\bigcap$  : közös rész,  $\bigcup$  : unió



**13. ábra**: Három kontúrozó által berajzolt térfogatok és azok a térfogatrészek, melyeket egy  $(V_1)$ , kettő (V2) és három kontúrozó  $(V_3)$  is berajzolt.

A hasonlósági indexeken kívül meghatároztuk a maximális és minimális térfogatok arányát és a térfogatok szórását.

A második fázisban vizsgáltuk a CT képeken a műtéti üreg láthatóságának a hatását is. Ehhez a British Columbia Cancer Agency által meghatározott láthatósági pontszámot (CVS, cavity visibility score) használtuk [36]. A pontszám értéke 0 és 5 között lehet. 0 értéknél egyáltalán nem látható műtéti üreg, míg az 5-ös értéknél a szerómával feltöltődött üreg könnyen azonosítható, alakja homogénen ábrázolódik és a határai élesen kirajzolódnak. A CVS függvényében elemeztük a berajzolt kontúrok hasonlóságát.

# 4.8 Ajánlások céltérfogat meghatározására és kontúrozására emlőtűzdeléssel végzett részleges 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 [31]. A munkacsoport két különböző javaslatot dolgozott ki, attól függően, hogy az emlőtűzdelést milyen műtéti technika után végezzük [31,37]. Az emlődaganat eltávolítása után a műtéti üreget a sebész vagy teljesen összevarrja, vagy azt nyitva hagyja és csak a bőrt és az alatta levő, de az üreg felett elhelyezkedő felületi szöveteket varrja össze. Az előbbit "closed cavity", az utóbbit pedig "open cavity" sebészi technikának hívjuk. Továbbá, a műtéti üreg falába sebészi kapcsokat (klip) helyeznek, amik később segítenek a céltérfogat meghatározásában. "Open cavity" sebészi technika után a műtéti üreg gyakran feltöltődik folyadékkal (savó, vér, nyirok), ami a CT képeken jól ábrázolódik és így segíti a műtéti üreg pontosabb meghatározását. A mi munkacsoportunk az utóbbi műtéti technika utáni céltérfogat-meghatározáshoz dolgozott ki ajánlásokat [31].

# 4.9 Prosztatatűzdelések HDR afterloading technikával és véglegesen beültetett LDR sugárforrásokkal

Prosztatadaganatok BT-s kezelése végezhető nagy dózisteljesítményű (HDR) afterloading technikával vagy véglegesen beültetett alacsony dózisteljesítményű (LDR) sugárforrásokkal (seed). A HDR kezeléseket Ir-192, az LDR besugárzásokat pedig I-125 izotóppal végezzük. Mindkét izotóp gammasugárzó. A kétféle sugárforrás fontosabb fizikai és alkalmazási tulajdonságait a **2. táblázat** mutatja.

		1 5 8
	Ir-192	I-125
Dózisteljesítmény	HDR	LDR
Átlagenergia	380 keV	28 keV
Felezési idő	74,2 nap	60,2 nap
Kezdeti aktivitás	10 Ci	0,5 - 0,6 mCi
Alkalmazás	ideiglenes (afterloading)	végleges beültetés

2. táblázat: Prosztatatűzdelésre használt radioaktív izotópok tulajdonságai

HDR technikánál a tűk prosztatába történő bevezetésekor a sugárforrás még a készülék megfelelő sugárvédelmet nyújtó tárolóegységében van és csak a kezelés elindításakor kerül a tűkbe. A kisméretű lineáris sugárforrást (3,5 x 0,9 mm) egy léptető motor a forráshoz rögzített fémkábel mozgatásával viszi egymás után a zárt végű tűkbe, és a tervezés során kiszámított besugárzási időtartamig a meghatározott megállási pozíciókban tartja. Ezt a technikát léptetős sugárforrásos (stepping source) besugárzásnak is hívjuk. A végleges dóziseloszlás az összes tűben történő besugárzás eredőjeként alakul ki. A kezelés alatt a beteg egyedül tartózkodik a sugárvédett kezelő helyiségben. A besugárzás befejezésekor a sugárforrás visszamegy a tároló egységbe, és a betegben nem marad radioaktív izotóp. A kezelés időtartama a sugárforrás aktivitásától függően, kb. 10-20 perc. LDR technikánál szintén fém tűket használunk (nyitott végű), és ezek segítségével sok, kis aktivitású sugárforrást juttatunk a prosztatába. Ezek a sugárforrások azonban a betegben maradnak és folyamatos sugárzás mellett hónapok-évek alatt adják le a terápiás dózist. A I-125 sugárforrás alacsony aktivitása és kis energiája miatt a beavatkozást nem kell sugárvédett helyiségben végezni. Mindkét technikánál ultrahang (UH) képalkotást használunk a tűk prosztatába történő beszúrásához és a besugárzástervezéshez. Egy földön álló speciális állványhoz van rögzítve az ultrahangdetektor, amit a beteg rectumába vezetünk (14. ábra). A detektor hosszirányban manuálisan mozgatható, elforgatni pedig manuálisan és motorikusan is lehet. Mozgatás közben transzverzális vagy longitudinális képeket lehet vele nyerni a prosztatáról és annak környékéről.



**14. ábra**: Prosztatatűzdeléshez használt állvány, melyhez rögzítve van a mozgatható ultrahangdetektor. Középen az ultrahangkészülék, bal oldalon pedig a tervezőrendszer látható. A 2D-s képekből a tervezőrendszer szoftvere tetszőleges térbeli rekonstrukciókat és 3D-s megjelenítést tud létrehozni. Az állványon az ultrahangdetektor fölött egy négyzetrácsos elrendezésű fúrt lyukakkal rendelkező vezető sablon (templét) van, és ezen keresztül történik a tűk beszúrása (**15. ábra**). A lyukakat koordinátáikkal lehet azonosítani (pl. B2, e1,5), és ezek határozzák meg az adott tű térbeli helyzetét.



**15. ábra:** Tűk beszúrása a vezető sablonon keresztül HDR és LDR technikával végzett prosztatatűzdelésnél

Ezt követően a transzverzális szeleteken a kezelőorvos berajzolja a prosztatát, az urethrát és a rectumot. A következő lépés az ún. előterv elkészítése. Speciális szoftverekkel meghatározzuk a tűk számát és azok térbeli elhelyezkedését. Ehhez ún. inverz dózisszámoló algoritmusokat használunk. Meg kell adnunk, hogy mekkora dózist akarunk leadni a prosztatára és elő kell írnunk a dóziskorlátokat a védendő szervekre. A kész tervben megtekintjük a dóziseloszlásokat és DVH paramétereket számolunk a kiértékeléséhez. Az előterv elfogadása után következik a tűk beszúrása a meghatározott koordináták alapján a gáton keresztül. A tűk beszúrásakor élő UH képen ellenőrizzük azok pozícióit a tervben meghatározotthoz képest, és eltérés esetén korrekciót végzünk a tervezőrendszerben. A végleges tervet mindig a tűk valódi pozíciója alapján készítjük el. Verifikációs célból egy röntgenfelvételt is készítünk a tűk, ill. seed-ek helyzetének ellenőrzésére (**16. ábra**). Fenti besugárzástervezési folyamatot a beavatkozás helyiségében, a műtőben végezzük, ezért azt intraoperatív tervezésnek hívjuk.



**16. ábra:** Verifikációs röntgenfelvétel HDR (a), szabad sugárforrásos LDR (b), és kötött sugárforrásos (c) prosztatatűzdelés után.

#### 4.9.1 Szabad vs. kötött LDR sugárforrásos prosztatatűzdelés

Intézetünkben 2008-ben kezdtük el az LDR prosztatatűzdelést [13]. Az első 79 beteget szabad sugárforrásokkal (selectSeed-Isotron) kezeltük, majd áttértünk a kötött sugárforrások (IsoSeed, Bebig-Theragenics) használatára. Mindkét sugárforrásnál pálcika alakú tokozás tartalmazza a radioaktív I-125 izotópot (**17-18. ábra**). Szabad sugárforrásoknál (SzS) az egymástól független forrásokat tetszőleges sorrendben lehet elhelyezni a tűkben, míg kötött sugárforrásoknál (KS) a források egymástól mindig1 cm-es távolságra helyezkednek el (**19. ábra**). Az ábrán a sárga pálcikák mutatják a sugárforrásokat a zöld színnel jelölt tűkben. SzS-nél a sugárforrások közé műanyag távtartókat helyezünk, melyek biztosítják a források közötti fix távolságot. KS-nél a sugárforrások egy műanyag huzalra vannak felfűzve, egymástól 1 cm-es távolságra (**18. ábra**). A huzalból egy speciális vágó eszközzel tetszőleges hosszúságú szakasz vágható le. A műanyag távtartók, illetve a műanyag huzal a betegben néhány hét alatt felszívódik, a sugárforrások pedig betokozódnak a prosztata mirigyállományába.



17. ábra: Szabad sugárforrás sematikus ábrája (Nucletron-Isotron selectSeed)



**18. ábra:** Kötött sugárforrás sematikus ábrája (Bebig-Theragenics model I25.S06) és a műanyag huzalra felfűzött 1 cm-re levő sugárforrások (a méretarány eltérő)

Dozimetriai vizsgálatunkhoz a kezdeti hetvenkilenc SzS technikával kezelt beteg mellé kiválasztottunk százhuszonhat KS-sel kezelt beteget, és az intraoperatív tervekben összehasonlítottuk a céltérfogatra és védendő szervekre számolt dozimetriai paramétereket [38].



Szabad sugárforrás konfiguráció három tűben



Kötött sugárforrás konfiguráció három tűben

19. ábra: Szabad és kötött sugárforrások elhelyezése a tűkben

#### 4.9.2 Posztimplantációs dozimetria LDR prosztatatűzdeléseknél

Véletlenszerűen kiválasztottunk harminc beteget a szabad, ill. negyvenötöt a kötött sugárforrással kezelt betegek közül és kiértékeltük, majd összehasonlítottuk a posztimplantációs és intraoperatív terveket. A posztimplantációs tervek 4 héttel az izotópbeültetés után készültek. A tervezéshez ugyanazon a napon CT és MR vizsgálatot végeztünk a prosztata környékéről [39]. A CT és MR képeket anatómiai információk, ill. a sugárforrások helyzete alapján fúzionáltuk (**20. ábra**). Az ábrán jól megfigyelhető, hogy az MR képen mennyivel jobban azonosítható a prosztata állománya, ill. kontúrja. A képfúzió után a prosztatát körberajzoltuk az MR képeken, majd a kontúrokat átmásoltuk a CT képekre. Ezt követően a CT képeken egy szoftveres sugárforrás-felismerő algoritmussal megkerestük a beültetett sugárforrásokat és meghatároztuk a dóziseloszlást. DVH használatával dózis-térfogat paramétereket számoltunk a prosztatára, majd azokat összehasonlítottuk az intraoperatív tervekben kapottakkal. Ebben a vizsgálatban a védendő szerveket nem kontúroztuk a CT/MR képeken.



**20. ábra:** Azonos sugárforrások kiválasztása CT (bal) és MR (jobb) képen egy betegnél a két képkészlet fúziójához. A sugárforrások a CT képen fehér, az MR képen fekete pontokként ábrázolódnak.
#### 4.9.3 LDR és HDR prosztatatűzdelések dozimetriai összehasonlítása

Osztályunkon 2015-ben randomizált klinikai vizsgálatot indítottunk (regisztrációs szám: TC02258087, https://clinicaltrials.gov/) korai stádiumú, szervre lokalizált prosztatadaganatok LDR és HDR technikával végzett tűzdeléses brachyterápia klinikai eredményeinek és mellékhatásainak az összehasonlítására. Mindkét technikával monoterápiás kezelést végeztünk, a BT-s kezelésen kívül egyéb besugárzást nem kaptak a betegek. A HDR technikával egy frakcióban 19 Gy-t, az LDR módszerrel 145 Gy-t szolgáltattunk ki. Az LDR kezeléseket kötött sugárforrásokkal (I-125) végeztük. A vizsgálatba bevont első 87 beteg intraoperatív terveit értékeltük és dozimetriai összehasonlítást végeztünk a két kezelési technika között [40]. Az LDR kezeléseket SPOT-PRO 3.1, a HDR tűzdeléseket pedig Oncentra Prostate 3.2.2 tervezőrendszerekkel végeztük (mindkettő Elekta, Brachytherapy, Hollandia). Mindkét technikánál inverz optimalizáló algoritmust használtunk, IPSA-t ("inverse planning simulated annealing") az LDR-nél [41] és HIPO-t ("hybrid inverse planning and optimization") a HDR-nél [33]. Az optimalizálási feltételeket a **3. és 4. táblázatok** tartalmazzák.

	Felületi dózis Gy-ben (súlyfaktor)		Térfogati dózis G	y-ben (súlyfaktor)
	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum
Prosztata	145 (2,0)	217,5 (1,0)	145 (2,0)	290 (1,0)
Urethra		174 (0,9)		174 (0,9)
Rectum		116 (0,9)		

3. táblázat: Bemenő dóziskorlát adatok az LDR-IPSA optimalizáló algoritmushoz

#### 4. táblázat: Bemenő dóziskorlát adatok a HDR-HIPO optimalizáló algoritmushoz

	Dóziskorlátok (%)	Fontossági faktor
Prosztata-Alacsony	100	70
Prosztata-Magas	150	5
Urethra	110	40
Rectum	70	30
Normálszövet	120	8

A randomizált vizsgálatban a besugárzási tervek a két betegcsoportra külön-külön készültek, mert az egyik betegcsoport LDR kezelést kapott, a másik HDR-t. Habár a két csoport homogén volt, az UH képek és a kontúrok is különböztek, sőt a tervezőrendszer is más volt a két technikánál. Ezeknek az eltéréseknek a kiküszöbölésére indítottunk egy másik vizsgálatot az intraoperatív tervek kvantitatív összehasonlítására. Véletlenszerűen kiválasz-tottunk 25 - 25 LDR és HDR technikával kezelt beteget, és utólag HDR-s terveket készítet-tünk az LDR-rel kezelt betegeknek, és LDR-terveket pedig a HDR-es betegeknek. Így összesen 50 pár tervet kaptunk, és minden terv-párban az UH képek és a kontúrok is azonosak voltak minden egyes betegnél. Ekkor már a tervezőrendszer is ugyanaz volt (Oncentra Prostate v4.3) azonos felhasználói felülettel, de különböző optimalizáló algoritmusokkkal (IPSA az LDR-hez és HIPO a HDR-hez).

#### 4.10 Statisztikai elemzések

A dózis-térfogat paraméterek jellemzésére leíró statisztikai mutatókat (átlag, medián, szórás, tartomány) számoltam. A különböző paraméterek összehasonlításánál az adatok normalitásától függően választottam statisztikai teszteket. Az adatok eloszlásának normalitását Shapiro-Wilk W teszttel vizsgáltam. Amennyiben az adatok normáleloszlást mutattak Student t-tesztet alkalmaztam, párosított változóknál páros, független változóknál pedig kétmintás t-próbát. Nem normáleloszlású adatoknál nem parametrikus eljárásokat használtam a szignifikancia megállapítására: függő változóknál a Wilcoxon-féle előjeles rangszám próbát, független vátozóknál pedig Mann-Whitney U tesztet. A szignifikancia megállapítására a p < 0,05 feltételt alkalmaztam. A statisztikai elemzéseket Microsoft Excel 2007 és Statistica 7.0 (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA) szoftverekkel végeztem.

## 5. Eredmények

### 5.1 Dozimetriai rendszerek összehasonlítása szabályos geometriájú céltérfogatoknál

Az aktív hosszakra vonatkozó vizsgálatban az optimalizált dozimetriai rendszereknél a katéterekben az aktív hosszak rövidebbeknek adódtak, mint a céltérfogat hossza [16,17]. A katéterek közötti távolságtól és a tűzdelési geometriától függően 0 - 1,0 cm-rel kellett rövidebb aktív hosszakat használni a konformalitás (COIN) maximalizálásához (**5. táblázat**).

**5. táblázat:** A katéterekben a besugárzási hossz csökkentése cm-ben a céltérfogat hosszához viszonyítva a maximális konformalitás eléréséhez

	Katétertávolság (cm)								
		1.0			1.5			2.0	
	GOS	SSDS	CDS	GOS	SSDS	CDS	GOS	SSDS	CDS
Egysíkú	0	0,5	0,5	0	0,5	0,5	0	0,5	1,0
Kétsíkú, négyzet	0	0,5	0,5	0	0,5	1,0	0	1,0	1,0
Kétsíkú, háromszög	0	0,5	0,5	0	0,5	0,5	0	1,0	1,0

GOS: geometriaialag optimalizált rendszer, SSDS: léptető sugárforrásos dozimetriai rendszer, CDS: konformális dozimetriai rendszer

Geometriai optimalizálásnál az optimális aktív hossz mindig pontosan megegyezett a céltérfogat hosszával [17]. Példaként a **21. ábra** geometriai optimalizálásnál mutatja a COIN index függését a besugárzási hossztól mindhárom geometriánál. Megfigyelhető, hogy függetlenül a katéterek elrendezésének geometriájától mindig akkor volt a COIN maximális, amikor a besugárzási hossz (aktív hossz) megegyezett a céltérfogat hosszával.

#### Eredmények



**21. ábra:** Geometriai optimalizálásnál a konformális indexnek a céltérfogat hosszához (L) viszonyított aktív hossztól való függése. A katétertávolság 1 cm és L = 5 cm.

Az optimális aktív hosszakat alkalmazva mind a négy dozimetriai rendszerrel mind a 27 céltérfogatra kiszámoltam a dozimetriai paramétereket, melyeknek átlagát és szórását a **6. táblázat** mutatja.

	PDS	GOS	SSDS	CDS
COIN	$0,\!66 \pm 0,\!07$	$0,\!78\pm0,\!06$	$0,\!82\pm0,\!05$	$0,\!82\pm0,\!05$
HI	$0,\!71\pm0,\!71$	$0,\!67\pm0,\!08$	$0,\!68\pm0,\!07$	$0{,}68 \pm 0{,}07$
EI	$0,\!44 \pm 0,\!14$	$0{,}22\pm0{,}09$	$0,\!17\pm0,\!07$	$0,\!17\pm0,\!07$
OI	$0,11 \pm 0,04$	$0,\!13\pm0,\!05$	$0,\!13\pm0,\!05$	$0,12 \pm 0,04$

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

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. A statisztikai összehasonlítás alapján a PDS mindegyik indexe szignifikánsan különbözött (p<0,05) az optimalizált rendszerek azonos indexétől. Az SSDS és CDS nem különbözött, kivéve az OI indexet (p=0,0042). A COIN és EI különböző volt a GOS-nál és SSDS-nél (p<0,05), de a homogenitás tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két rendszer között. Ezt követően megvizsgáltam, hogy a konformalitás és homogenitás hogyan függ a katétertávolságtól és a céltérfogat hosszától. A COIN értéke a PDS-nél 0,70-ről 0,63-ra, az SSDS-nél pedig 0,83-ról 0,80-ra csökkent, miközben a katéter-távolságot 1 cm-ről 2 cm-re növeltem. A céltérfogat hosszának növelése kedvezően hatott a konformalitásra. PDS-nél 0,61-ről 0,66-ra, SSDS-nél 0,78-ról 0,80-ra változott a COIN a hossz 3 cm-ről 7 cm-re történő növelésével. A homogenitást a katéterek távolságának a növelése rontotta (HI: 0,70 vs. 0,63 PDS-nél és 0,71 vs. 0,64 SSDS-nél), míg a céltérfogat hosszának növelése javította (HI: 0,69 vs. 0,72 PDS-nél és 0,64 vs. 0,69 SSDSnél). Fenti adatokból nyilvánvaló, hogy az optimalizálás, különösen SSDS-nél és CDS-nél, jelentősen növelte a konformalitást a homogenitás kismértékű romlása mellett. A homogenitás a PDS-nél volt a legjobb, de a céltérfogaton kívüli szövetek jelentős mértékű besugárzása miatt a konformalitás foka nagyon alacsony volt.

# 5.2 Hagyományos és optimalizált dozimetriai rendszerek összehasonlítása CT-alapú emlőtűzdeléseknél

Vizsgálatunkban a medián katéterszám 10 (tartomány: 6-13), az átlagos PTV pedig 63,4 cm<sup>3</sup> (tartomány: 17,7-122 cm<sup>3</sup>) volt [18]. A négy vizsgált dozimetriai rendszer jellegzetes dóziseloszlása látható egy betegnél a **22. ábrán**. Megfigyelhető, hogy a hagyományos tervezésnél relatív nagy aluldozírozott területek vannak a céltérfogaton belül. A Párizs-i rendszernél a 150%-os izodózisgörbék csak az aktív forráspozíciók körül alakultak ki és itt is jelentős mértékű az aluldozírozás. A geometriai optimalizálás után a 150%-os izodózisok a katéterek közelében jelennek csak meg, és a referencia dózis által besugározott térfogat sokkal kisebb a céltérfogatnál. A konformális optimalizálást követően a referenciaizodózis pontosan követi a céltérfogat alakját, de a 150%-os dózissal besugározott térfogat nagy. Az átlagos térfogati paramétereket a **7. táblázat** mutatja. A hagyományos rendszernél 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-nél volt (87%). Azonban a V200 nagyon magas volt a CDS-nél. A céltérfogat majdnem egy harmada megkapta a kétszeres dózist, és több mint fele részesült másfélszeres dózisban. A részletes homogenitási dózisparamétereket a **8. táblázat** foglalja össze. A legnagyobb minimális dózis a CDS-nél volt (58%), a legalacsonyabb pedig a GOS-nál (39%). Az átlagos középponti dózis, definíció szerint 118% volt a PDS-nél (és a GOS-nál). A CONV-nál ez az érték 144% volt, míg a CDS-nél nagyon magas, 256%. A középponti dózispontok közötti különbségek (MCD+ és MCD-) a GOS-nál voltak a legkisebbek és a CDS-nél a legnagyobbak. A **9. 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). A referenciadózis által besugározott céltérfogaton kívüli normál szövet a GOS-nál volt a legkisebb, átlagosan a céltérfogat 8%-a. A CONV-nál viszont ez az érték 62% volt. A konformalitást jellemző COIN index a CDS-nél volt a legmagasabb (0,74), és a PDS-nél a legkisebb (0,34).



**22. ábra:** Relatív dóziseloszlások egy háromsíkos emlőtűzdelésnél hagyományos (a), Párizs-i (b), geometriai (c) és konformális (d) dozimetriai rendszernél. A vastag piros vonal a céltérfogatot, a vékony vonalak az izodózisgörbéket mutatják.

	CONV	PDS	GOS	CDS
V90	76	70	66	92
	(59-97)	(57-99)	(48-84)	(81-98)
V100	70	61	57	87
	(52-93)	(48-98)	(41-75)	(75-94)
V150	26	14	14	55
	(15-42)	(7-31)	(9-21)	(46-60)
V200	9	5	7	32
	(5-16)	(3-15)	(4-11)	(18-38)

**7. táblázat:** Különböző dozimetriai rendszerek térfogati paramétereinek összehasonlítása (átlag és tartomány)

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

**8. táblázat:** Különböző dozimetriai rendszerek dózishomogenitás paramétereinek összehasonlítása (átlag és tartomány)

	CONV	PDS	GOS	CDS
D90 %	72	64	60	94
D <sub>min</sub> %	(48-105) 47	(45-112) 44	(39-81) 39	(75-106) 58
	(29-71)	(28-80)	(23-58)	(32-88)
MCD %	144	118	118	256
	(117-179)	(118-118)	(118-118)	(151-398)
MCD+ %	19	11	8	31
	(6-49)	(4-22)	(2-13)	(6-77)
MCD- %	16	11	9	23
	(3-35)	(4-21)	(2-14)	(7-43)
D <sub>min</sub> /MCD	0.33	0.38	0.32	0.24
	(0,17-0,60)	(0,24-0,68)	(0,19-0,47)	(0,08-0,42)

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

	CONV	PDS	GOS	CDS
DNR	0,35	0,25	0,25	0,55
	(0,23-0,51)	(0,17-0,45)	(0,19-0,43)	(0,46-0,59)
DHI	0,63	0,78	0,74	0,37
	(0,44-0,81)	(0,55-0,87)	(0,53-0,82)	(0,32-0,47)
EI	0,62	0,54	0,08	0,15
	(0,05-1,48)	(0,13-1,86)	(0,01-0,18)	(0,08-0,25)
COIN	0,40	0,34	0,50	0,74
	(0,16-0,59)	(0,18-0,51)	(0,37-0,62)	(0,56-0,86)

**9. táblázat:** Különböző dozimetriai rendszerek homogenitási és konformalitási paramétereinek összehasonlítása (átlag és tartomány)

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

#### 5.3 ICRU ajánlások és CT-alapú tervezés

A vizsgált 49 betegnél az átlagos céltérfogat 66,4 cm<sup>3</sup> (tartomány: 15,5 - 176,0 cm<sup>3</sup>) volt [26]. A DNR átlaga 0,32 volt, 0,25 és 0,41 közötti értékekkel. A DHI 0,50 és 0,76 között változott 0,66-os átlagos értékkel. Az ICRU által javasolt homogenitási adatokat a **10.** táblázat mutatja.

**10. táblázat:** ICRU 58 által javasolt dózishomogenitási paraméterek 49 emlőtűzdeléses betegnél

	Átlag	Tartomány
Minimális céltérfogat dózis (MTD)	69 %	53 - 92 %
Átlagos középponti dózis (MCD)	135 %	118 - 145 %
Nagy dózisú térfogat	$8,1 \text{ cm}^3$	$3,4 - 21,4 \text{ cm}^3$
Kis dózisú térfogat	$63,8 \text{ cm}^3$	14,9 - 165,4 $\mathrm{cm}^3$
Minimum dózisok különbsége	-14 % - +20 %	-25 % - +61 %
MTD/MCD	0,51	0,37 - 0,69

Korrelációs analízist is végeztem a kiszámolt paraméterek között. A **23. ábra** mutatja a DHI és DNR közötti kapcsolatot. Habár az első csak a tűzdelési geometriára, az utóbbi pedig a céltérfogatra vonatkozik, adataink alapján a két mennyiség között szoros az összefüggés ( $R^2$ =0,7874).



23. ábra: Korreláció a DHI és DNR között 49 beteg adatai alapján

Az ICRU dózishomogenitási paraméterek (MCD+, MCD-, MTD/MCD, nagy dózisú térfogat, kis dózisú térfogat) és a DNR, illetve DHI között nem találtam korrelációt (R<sup>2</sup><0,5). Eredményeim alapján megállapítottuk, hogy az MCD-nek és a hozzá kötődő paramétereknek már nincsen fontos szerepe a CT-n alapuló 3D-s tervezésben. A dózisoptimalizálások eredményeképpen a katéterekben a különböző megállási pozíciókban más-más lesz a forrás-megállási idő, ezért a középponti síknak már nincsen kitüntetett szerepe. Ugyanis a 3D-s térfogati dózishomogenitást nem lehet jellemezni síkban (2D) definiált mennyiségekkel. Erre mutat példát a **24. ábra**, ahol a nagy dózisú térfogatot láthatjuk 3D-s megjelenítésben optimalizálás nélkül (Párizs-i dozimetria) (a) és geometriai+grafikus optimalizálást követően (b). Megfigyelhetjük, hogy optimalizálás után a nagy dózisú térfogatnak a katéterek mentén különböző helyeken kiöblösödése van, míg optimalizálás nélkül a nagy dózisú térfogat

tálja a többi párhuzamos síkban kialakuló dóziseloszlást is, de optimalizálás után ez már nem mondható el.



**24. ábra:** Az ICRU 58 által definiált nagy dózisú térfogat kék felülettel történő 3D-s megjelenítése optimalizálás nélkül (a) és geometriai+grafikus optimalizálás után (b)

#### 5.4 Emlőtűzdelés és ballon brachyterápia dozimetriai összehasonlítása

Emlőtűzdelésnél medián 11 (tartomány: 6-13) katétert használtunk és a referencia dózis által besugarazott átlagos térfogat 71,4 cm<sup>3</sup> (tartomány: 29,7-112,2 cm<sup>3</sup>) volt [23]. A MammoSite-os kezeléseknél az átlagos ballontérfogat 59,1 cm<sup>3</sup> (tartomány: 43,4-75,3 cm<sup>3</sup>), 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 **11. táblázat** a térfogati paramétereket hasonlítja össze. A céltérfogat nagysága jelentősen nagyobb volt a MammoSite-os kezeléseknél (109,6 cm<sup>3</sup> vs. 63,4 cm<sup>3</sup>). 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%). Az átlagos bőrdózis 45% volt a tűzdeléseknél, a MammoSite-os kezeléseknél viszont ennek több mint a kétszerese (97%) volt (**12. táblázat**). A tüdő maximális dózisa is szignifikánsan kisebb volt a tűzdeléseknél (54% vs. 66%). Ugyanakkor a szív maximális dózisában nem volt szignifikáns különbség. A dóziseloszlások homogénebbek voltak a MammoSite kezeléseknél, alacsonyabb DNR és magasabb DHI értékekkel (**13. táblázat**). Normál emlőszövet szinte alig kapta meg a referenciadózist a MammoSite-nál (EI=0,01), ugyanakkor a tűzdeléseknél átlagosan a céltérfogat 62%-ának megfelelő emlőszövet részesült 100%-os dózisban. Fentiek következtében a konformalitás sokkal jobb volt a ballonos applikátorral végzett besugárzásoknál (COIN: 0,88 vs. 0,40).

**11. táblázat:** Emlőtűzdeléssel és MammoSite applikátorral végzett részleges emlőbesugárzás átlagos térfogati paraméterei a tartományokkal

	Tűzdelés	MammoSite	р
	(n=17)	(n=24)	
$V_{PTV}(cm^3)$	63,4 (17,7-122)	109,6 (89,3-140,5)	< 0,05
V90 (%)	76 (59-97)	96 (79-99)	< 0,05
V100 (%)	70 (52-93)	88 (70-96)	< 0,05
V150 (%)	26 (15-42)	27 (12-40)	0,871
V200 (%)	9 (5-16)	3 (0,03-5,6)	< 0,05

**12. táblázat:** Emlőtűzdeléssel és MammoSite applikátorral végzett részleges emlőbesugárzás átlagos dózisparaméterei a tartományokkal

	Tűzdelés	MammoSite	р
	(n=17)	(n=24)	
D90 (%)	72 (48-105)	99 (90-106)	< 0,05
$D_{min}(\%)$	47 (29-71)	67 (45-84)	< 0,05
$D_{b { m \" or}}(\%)$	45 (25-70)	97 (38-132)	< 0,05
$D_{t\ddot{u}d\ddot{o}}(\%)$	54 (14-100)	66 (32-100)	< 0,05
${D_{szív}}^*(\%)$	31 (10-60)	27 (15-54)	0,546

	Tűzdelés	MammoSite	р
	(n=17)	(n=24)	
DNR	0,35 (0,23-0,51)	0,30 (0,17-0,45)	< 0,05
DHI	0,63 (0,44-0,81)	0,70 (0,55-0,83)	< 0,05
EI	0,62 (0,05-1,48)	0,01 (0,00-0,05)	< 0,05
COIN	0,40 (0,16-0,59)	0,88 (0,70-0,96)	< 0,05

**13. táblázat:** Emlőtűzdeléssel és MammoSite applikátorral végzett részleges emlőbesugárzás átlagos minőségi indexei a tartományokkal

#### 5.5 Dozimetriai elemzések randomizált klinikai vizsgálatban végzett emlőtűzdeléseknél

A 49 beteg CT képalkotás-vezérelt emlőtűzdelésénél 17, 21, 10 és 1 betegnél 3, 4, 5 és 6 síkban helyeztük el a katétereket [26]. A beültetett katéterek medián száma 15 (tartomány: 6-28), az átlagos céltérfogat pedig 66,4 cm<sup>3</sup> (tartomány: 15,5-176 cm<sup>3</sup>) volt. A tűzdelésre jellemző általános paramétereket a **14. táblázat** mutatja. A referencia izodózis a középponti dózispontokra normalizált 100%-os értékre vonatkozik. A Párizs-i dozimetriai rendszerben ez az érték definíció szerint 85%.

	Átlag	Tartomány
Katéterszám	15	6-28
Tűzdelési síkok száma	4	3-6
$V_{ref}$	$78,8 \text{ cm}^3$	$23,2-209,5 \text{ cm}^3$
V <sub>1.5xref</sub>	$24,5 \text{ cm}^3$	$6,8-57,3 \text{ cm}^3$
Referencia izodózis	74%	69-85%
DNR	0,32	0,25-0,41

14. táblázat: A tűzdelésre jellemző általános paraméterek (n=49)

A céltérfogat (PTV) dozimetriai paramétereit a **15. táblázat** foglalja össze. A PTV átlagosan 10%-a volt az azonos oldali emlő térfogatának. A céltérfogat dózislefedettsége mindig legalább 90% volt, átlagosan pedig 92%. A másfélszeres dózis által besugarazott térfogat átlagosan kevesebb, mint egy harmada volt a PTV-nek (V150=32%). A COIN index átlaga 0,68 volt, de néhány esetben a konformalitás sokkal nagyobb mértékű volt. Például a

dc\_1454\_17

**25. ábrán** látható, hogy a 100%-os referencia izodózisgörbe szorosan követi a PTV alakját, és normál emlőszövet szinte nem kapja meg az előírt dózist.

A védendő szervekre jellemző dozimetriai adatokat a **16. táblázat** mutatja. A vizsgálat első részében a tervezési CT-k nem minden esetben foglalták magukba a teljestest-körfogatot, ezért nem minden betegre tudtuk kiértékelni a teljes szerv térfogatára jellemző paramétereket. A táblázatban a szerv neve után zárójelben tüntettem fel az aktuális esetszámot. 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 (V30=1%). Szívnél a maximális dózis relatív alacsony volt (21%) és a térfogatának közel fele (47%) kapta meg az 5%-ot.

	Átlag	Tartomány
V <sub>PTV</sub>	$66,4 \text{ cm}^3$	$15,5-176 \text{ cm}^3$
$V_{PTV}$ / $V_{azonos \ oldali \ emlő}$	0,1	0,03-0,22
$PTV_{100}$	$60,7 \text{ cm}^3$	$13,9-158,4 \text{ cm}^3$
Lefedettség		
V90	96%	93-100%
V100	92%	90-96%
V150	32%	23-45%
V200	11%	5-22%
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

15. táblázat: A céltérfogat dozimetriai paraméterei (n=49)



**25. ábra:** Konformális dóziseloszlás egy CT szeleten. A referenciaizodózisgörbe (vékony piros vonal) pontosan követi a céltérfogat kontúrját (vastag piros vonal). A másfélszeres dózissal (150%) besugarazott térfogatok relatív kicsik.

A szakirodalomban nincsen egyetértés arról, hogy a V100 vagy a D90 paraméterrel lehet jobban jellemezni a céltérfogat dózislefedettségét. Utóbbit inkább a prosztatatűzdeléseknél, a V100-at pedig az egyéb daganatlokalizációknál használják. Adatainkat felhasználva megvizsgáltam, hogy milyen korreláció van a két paraméter között. A **26. ábra** mutatja az összefüggést. Látható, hogy a két paraméter nem független egymástól, a korrelációs együttható 0,828. Vizsgáltam a V100 és D100 közötti összefüggést is, de ebben az esetben a korrelációs együttható csak 0,285 volt.

	Átlag	Tartomány
Azonos oldali emlő (n=26)		
V <sub>emlő</sub>	$804,4 \text{ cm}^3$	359,0-1364,0 cm <sup>3</sup>
V100	13%	4-38%
V75	16%	6-32%
V50	25%	9-46%
Bőr		
D <sub>max</sub>	55%	12-75%
Azonos oldali tüdő		
D <sub>max</sub>	44%	7-75%
V <sub>5Gy</sub>	$50,6 \text{ cm}^3$	$0-160,6 \text{ cm}^3$
V <sub>10Gy</sub>	$6,7 \text{ cm}^3$	$0-39,5 \text{ cm}^3$
V <sub>15Gy</sub>	$0,4 \text{ cm}^3$	$0-7,9 \text{ cm}^3$
V <sub>tüdő</sub> (n=26)	$1035,4 \text{ cm}^3$	$332,3-1683,0 \text{ cm}^3$
V10	17%	0-33%
V30	1%	0-4%
D10	13%	6-22%
D20	9%	4-15%
Szív (bal oldali daganatnál, n=20)		
D <sub>max</sub>	21%	4-40%
V <sub>5Gy</sub>	$12,8 \text{ cm}^3$	$0-83,0 \text{ cm}^3$
$V_{10Gy}$	$0,3 \text{ cm}^{3}$	$0-4,2 \text{ cm}^3$
V <sub>szív</sub> (n=9)	$471,4 \text{ cm}^3$	233,6-849,0 cm <sup>3</sup>
V5	47%	19-81%
D5	13%	9-22%

**16. táblázat:** Védendő szervek dozimetriai paraméterei (n=49)



26. ábra: D90 és V100 paraméterek közötti korreláció 49 beteg adatai alapján

#### 5.6 Emlőtűzdelés vs. konformális külső besugárzás

Az emlőtűzdelés és külső konformális besugárzás összehasonlítására irányuló vizsgálatunkban a céltérfogatra vonatkozó térfogati és dózisparamétereket a **17. táblázat** mutatja. A **18. táblázatban** pedig a védendő szervek dózisparamétereit foglaltuk össze a kétféle technikánál.

**17. táblázat:** A céltérfogatra vonatkozó átlagos térfogati és dózisparaméterek konformális külső (KONF) és interstitialis BT-val (IBT) kezelt betegeknél (n=30)

	KONF	IBT	р
$V_{PTV}$ (cm <sup>3</sup> )	172,2	72,3	< 0,05
$V_{PTV}$ / $V_{emlő}$	0,18	0,10	< 0,05
V100 (%)	69	92	< 0,05
V90 (%)	100	97	< 0,05
D90 (%)	98	103	< 0,05

	KONF	IBT	р
Azonos oldali emlő			
V100 (%)	15	13	< 0,05
V75 (%)	33	16	< 0,05
V50 (%)	50	25	< 0,05
Azonos oldali tüdő			
V30 (%)	8	1	< 0,05
D10 (%)	23	13	< 0,05
D <sub>max</sub> (%)	94	47	< 0,05
Szív <sup>*</sup>			
V5 (%)	16	47	< 0,05
D5 (%)	19	14	0,49
D <sub>max</sub> (%)	49	25	< 0,05

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

<sup>\*</sup>bal oldali emlődaganatnál (n=13)

Külső besugárzásnál a céltérfogat nagysága jelentősen nagyobb volt, mint BT-nál (172,2 cm<sup>3</sup> vs. 72,3 cm<sup>3</sup>). Ennek az az oka, hogy külső besugárzásnál a légzőmozgás és a betegbeállítás napi pontatlansága miatt 0,5 - 1cm-es biztonsági zónát kell alkalmazni a klinikai céltérfogat köré, ami megnöveli a tervezési céltérfogatot (PTV). Ugyanakkor BT-nál nem kell ilyen biztonsági zónát alkalmazni a CTV köré. Az előírt dózissal besugarazott PTV BT-nál 92% volt, míg külső besugárzásnál csak 69%. Ez az eltérő dóziselőírásból adódott. A 90%-os relatív dózis már mindkét technikánál közel a teljes céltérfogatot besugarazta (V90: 100% vs. 97%). A D90 is magas volt mindkét esetben, a BT-nál kissé magasabb értékkel (103% vs. 98%). A védendő szervek közül az azonos oldali emlő és tüdő mindegyik vizsgált dózisparamétere szignifikánsan kisebb volt BT-nál (18. táblázat). Például az 50%-os relatív dózissal besugarazott emlőtérfogat fele akkora volt BT-nál, mint külső besugárzásnál (V50: 25% vs. 50%), és ezt az arányt kaptuk az azonos oldali tüdő átlagos maximális dózisára is (D<sub>max</sub>: 47% vs. 94%). A szívre vonatkozó adatokat elemezve a helyzet ezzel ellentétes. Az alacsony dózissal (5%) besugarazott szívtérfogat szignifikánsan nagyobb volt a BT-nál (V5: 47% vs. 16%). Ugyanakkor a céltérfogathoz közel elhelyezkedő, nagyobb dózist kapott kisebb térfogatrészek dózisa BT-nál volt alacsonyabb (D5: 14% vs. 19%), és ugyanígy a maximális dózis is BT-nál volt kisebb (25% vs. 49%). Előbbi nem adódott szignifikánsnak (p=0,49), de a maximális dóziskülönbség igen (p=0,04).

#### 5.7 Emlőtűzdelés vs. intenzitásmodulált sugárterápia (IMRT)

Ebben a vizsgálatban a tumorágy és a CTV átlagos térfogata 11,9 cm<sup>3</sup> (3,6-37 cm<sup>3</sup>) és 60,4 cm<sup>3</sup> (26,9-173,6 cm<sup>3</sup>) volt [29]. Emlőtűzdelésnél átlagosan 15 (tartomány: 7-28) katétert használtunk. Átlagosan a céltérfogat 91%-a (tartomány: 86%-98%) kapta meg az előírt dózist, az átlagos D90 102% (tartomány: 87-113%) volt. Az IMRT-s tervekben átlagosan a PTV 99,7%-át sugaraztuk be az előírt dózis 95%-val. Az azonos oldali teljes emlő térfogatának 9,8%-a és 14,4%-a kapta meg az előírt dózist a BT-s és IMRT-s tervekben, azonos sorrendben. Az előírt dózis 50%-ára a megfelelő értékek 20,3% és 37,1% voltak. A **26. ábra** egy betegnél egy CT szeleten mutatja a dóziseloszlást a kétféle technikánál.



26. ábra: Jellegzetes dóziseloszlás emlőtűzdelésnél (a) és intenzitásmodulált besugárzásnál (b)

A 100%-os izodózisgörbe mindkét esetben megfelelő céltérfogat-lefedettséget mutat, de az alacsonyabb izodózisgörbék (70%, 50% és 30%) szorosabban követik a PTV alakját az emlőtűzdelésnél. Ezt erősítik a **19. táblázat** adatai is, ahol az azonos oldali normál emlőszövetre vonatkozó V75, V50 és V25 értékek szignifikánsan kisebbek a BT-s esetekben. Emlőtűzdelésnél az előírt dózissal kissé nagyobb térfogatot sugarazunk be a normál

.

emlőszövetből (V100: 2,4% vs. 0,4%), ami azt jelzi, hogy a dóziseloszlások konformalitása jobb az IMRT-s terveknél.

19.	táblázat:	Az	azonos	oldali	normál	emlőszövet	különböző	dózisértékekre	vonatkozó
térfo	gati param	néter	ei emlőt	űzdelés	snél és IN	MRT-s besug	árzásnál (n=	=34)	

	Tűzdelés	IMRT	р	
V100	2,4 (0,5-7,0)	0,4 (0,0-1,8)	< 0,05	
V95	2,9 (0,6-8,9)	2,4 (0,5-6,8)	0,19	
V90	3,6 (0,7-11,3)	4,8 (1,1-11,4)	< 0,05	
V75	6,1 (1,3-21,0)	11,7 (3,0-24,3)	< 0,05	
V50	13,7 (3,2-41,5)	25,5 (7,4-43,8)	< 0,05	
V25	33,1 (9,7-73,7)	37,3 (16,4-55,0)	< 0,05	

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

	Tűzdelés	IMRT	Р
D <sub>átlag</sub>	5,1 (2,2-9,3)	7,1 (0,8-11,8)	< 0,05
D <sub>0.01cm</sub> 3	47,0 (12,1-72,8)	66,2 (13,1-97,0)	< 0,05
D <sub>0.1cm</sub> 3	44,3 (10,8-67,9)	62,7 (12,2-92,8)	< 0,05
D <sub>1cm</sub> 3	39,0 (9,0-60,8)	54,3 (11,2-86,6)	< 0,05
$D_{2cm}$ 3	36,5 (8,6-57,3)	50,2 (10,0-84,1)	< 0,05
V10	12,7 (0,0-25,5)	29,4 (0,3-52,7)	< 0,05
V5	32,9 (6,5-52,6)	41,7 (0,8-77,3)	< 0,05

Az azonos oldali tüdőre számolt minden paraméter szignifikánsan kisebb volt a BT-s tervekben, például az átlagdózis 28%-kal, a  $D_{2cm^3}$  pedig 27%-kal.

5
)
3
5
5
5
5

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

Betegeink közül 21-nek (62%) volt baloldali emlődaganata, és ezeknél számoltunk szívre vonatkozó adatokat (**21. táblázat**). Az adatok azt mutatják, hogy a szív jobban kímélhető IMRT-vel. A  $D_{2cm^3}$  kivételével a többi paraméter alacsonyabb volt az IMRT-s tervekben. A maximális dózishoz közeli  $D_{0.01cm^3}$  értékében nem volt szignifikáns a különbség, de az IMRT-s tervekben az átlagdózis kevesebb, mint fele volt az emlőtűzdelésnél kapottnak (2,0% vs, 4,5%).

**22. táblázat:** A bőr átlagos dózis-térfogat paraméterei emlőtűzdelésnél és IMRT-s besugárzásnál (n=34)

	Tűzdelés	IMRT	Р
D <sub>0.01cm</sub> 3	99,7 (15,6-252,4)	96,8 (54,0-107,7)	0,55
D <sub>0.1cm</sub> 3	76,6 (14,6-135,9)	94,4 (50,9-106,1)	< 0,05
$D_{1cm}$ 3	60,2 (13,4-89,4)	87,8 (43,7-103,6)	< 0,05
$V50 (cm^3)$	5,5 (0,0-28,5)	23,6 (0,1-55,6)	< 0,05
V5 (cm <sup>3</sup> )	151,4 (67,4-253,2)	114,4 (70,5-188,3)	< 0,05

A **22. táblázat** adatai alapján megállapíthatjuk, hogy a bőr jobban kímélhető BT-val. A  $D_{0.01cm^3}$ -ben nem volt szignifikáns különbség, de a nagyobb térfogatokat (0,1 cm<sup>3</sup> és 1 cm<sup>3</sup>) besugarazott dózisok jelentősen nagyobbak voltak az IMRT-nél. Emlőtűzdelésnél az előírt dózis felével besugarazott térfogat sokkal kisebb (V50: 5,5 cm<sup>3</sup> vs. 23,6 cm<sup>3</sup>), de az alacsony dózist (5%) kapott térfogat viszont nagyobb volt BT-nál (V5: 151,4% vs. 114,4%).

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

	Tűzdelés	IMRT	р
D <sub>0.01cm</sub> 3	61,9 (14,0-113,2)	84,3 (18,0-106,9)	< 0,05
D <sub>0.1cm</sub> 3	57,7 (11,2-99,9)	81,3 (15,0-105,8)	< 0,05
$D_{1cm}$ 3	45,6 (6,9-82,7)	69,3 (11,3-103,5)	< 0,05
V100 (cm <sup>3</sup> )	0,0 (0,0-0,1)	0,2 (0,0-2,3)	< 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

A bordák védelme emlőtűzdelésnél volt jobb. Mindegyik vizsgált paraméter szignifikánsan alacsonyabb volt BT-nál. Emlőtűzdelésnél a bordák maximális dózisa csak egy betegnél haladta meg az előírt dózist, míg IMRT-nél 11 esetben. Az előírt dózis felével besugarazott térfogat BT-nál egyharmada volt az IMRT-nél kapottnak (V50: 1,4% vs. 4,2%).

Az ellenoldali emlőre és tüdőre számolt paraméterek közül a  $D_{0.1cm^3}$  és  $D_{1cm^3}$  szignifikánsan kisebb volt emlőtűzdelésnél, mint IMRT-nél. Emlőre a  $D_{0.1cm^3}$  értékei 4,8% és 7,6%, a  $D_{1cm^3}$  pedig 3,2% és 6,7% voltak a BT-s és IMRT-s tervekben. Tüdőnél ugyanezen paraméterekre 5,2% és 6,7%, illetve 3,7% és 5,6%-ot kaptunk. A  $D_{0.01cm^3}$  értéke mindkét szervre az emlőtűzdelésnél volt kisebb, de a különbség nem volt szignifikáns.

#### 5.8 Hagyományos vs. inverz dózisoptimalizáló algoritmus

A 24. táblázat mutatja a hagyományos (geometriai+grafikus) és az inverz (HIPO) tervezéssel készített tervek dozimetriai adatait harmincnégy betegre. A HIPO-s tervezés során úgy állítottuk be a kezdeti dóziskorlátokat, hogy a céltérfogat dózislefedettsége ugyanannyi legyen, mint a hagyományos tervek átlaga (V100=91%). Ez adta meg az összehasonlítás objektív alapját. Az azonos dózislefedettség következménye, hogy még a V90 értékek is egyenlőek. A táblázat adatai szerint a többi paraméter tekintetében a HIPO tervezéssel jobb

eredményeket értünk el. A százalékos különbségeket a hagyományos tervekhez viszonyítottam. Fontos eredmény, hogy a konformalitás úgy nőtt (COIN: 0,69 vs. 0,75), hogy közben a dózishomogenitás is javult (DNR: 0,38 vs. 0,36). Ezt szemlélteti a **27. ábra**, ahol megfigyelhető, hogy a 150%-kal körbevett területek kisebbek az inverz tervezésnél. A változás mértéke mindegyik indexnél szignifikánsnak adódott. Sőt, az összes védendő szerv dózisa is csökkent. A bőrnél csak 2%-kal, de a szívnél 10%-kal. Az előbbi változás nem volt szignifikáns, de az utóbbi igen. A legnagyobb relatív változás a normál emlőszövetnél volt (34%), ami a jobb konformalitást eredményezte. Az ellenoldali tüdő és emlő dózisa kisebb volt a HIPO-s tervekben, szignifikáns különbség nélkül. Ezek a dózisértékek azonban mindkét szervre mindkét tervezési módszernél alacsonyak voltak.

**24. táblázat:** Hagyományos és inverz (HIPO) dózisoptimalizáló algoritmusok összehasonlítása (n=34)

	Hagyományos	HIPO	Különbség (%)	p*
CTV: V100 (%)	91	91	0	0,97
CTV: V90 (%)	96	96	0	0,87
normál emlőszövet: V100 (%)	2,4	1,6	-34	< 0,05
COIN	0,69	0,75	+9	< 0,05
DNR	0,38	0,36	-5	< 0,05
azonos oldali tüdő: D <sub>1cm3</sub> (%)	39,0	36,9	-5	< 0,05
bőr: D <sub>1cm</sub> 3 (%)	60,2	58,9	-2	0,40
bordák: $D_{1cm^3}$ (%)	45,6	42,1	-8	< 0,05
szív: D <sub>1cm</sub> 3 (%)	19,1	17,3	-10	< 0,05
ellenoldali tüdő: D <sub>1cm3</sub> (%)	3,8	3,7	-3	0,46
ellenoldali emlő: D <sub>1cm<sup>3</sup></sub> (%)	3,2	2,8	-13	0,30

\*párosított Wilcoxon teszt



**27. ábra:** Hagyományos (bal) és inverz tervezéssel (jobb) készített besugárzási terv ugyanazon betegnél. A világoskék színű izodózisgörbék a 150%-os dózist mutatják.

# 5.9 Céltérfogat meghatározásánál a kontúrozásban résztvevők eredményei közötti különbségek vizsgálata emlő brachyterápiánál

Jelentős különbségeket találtunk a kontúrozók között a műtéti üreg és a PTV körberajzolásában a vizsgálat fázis 1 szakaszában [34]. A **28. ábra** mutat egy példát, ahol a tűzdelés utáni kontúrokat láthatjuk, melyeket négy olyan orvos rajzolt, akinek volt tapasztalata az "open cavity" műtét utáni emlő BT-ban.



28. ábra: Négy szakorvos által berajzolt műtéti üreg és PTV egy tűzdelés utáni CT szeleten

Ennél jelentősen nagyobb eltéréseket kaptunk, amikor olyan orvosok is kontúroztak, akik nem voltak jártasak ebben az emlőtűzdelési technikában. A **25. táblázat** mutatja a kvantitatív összehasonlításokat. Jól látható, hogy mind a négy térfogat körberajzolásánál a hasonlósági indexek kisebbek a tapasztalattal nem rendelkező résztvevőknél. Ugyanakkor megállapítható, hogy a tapasztalt orvosok között is jelentős eltérések voltak, amit a relatív alacsony hasonlósági indexek mutatnak.

**25. táblázat:** Általános hasonlósági index (CI<sub>gen</sub>) "open cavity" sebészeti technika utáni BT-s tapasztalattal rendelkező és nem rendelkező orvosok közreműködésével végzett műtéti üreg és PTV körberajzolásánál

	<b>üreg</b> preimplant	<b>üreg</b> postimplant	<b>PTV</b> <sub>preimplant</sub>	PTV <sub>postimplant</sub>
OCS tapasztalattal	0,52	0,49	0,59	0,61
OCS tapasztalat nélkül	0,48	0,46	0,55	0,53

OCS: "open cavity" sebészet, preimplant: tűzdelés előtt, postimplant: tűzdelés után

A **29. ábra** a berajzolt térfogatok maximális és minimális értékének az arányát mutatja grafikusan a vizsgálat két fázisában a műtéti üregre (cavity) és a PTV-re. A grafikonon feltüntettük a tűzdelés előtti (preimplant) és tűzdelés utáni (postimplant) adatokat is. Jól látható, hogy az arány jelentősen kisebb a fázis 2 szakaszban, az átlag 2.2-ről 1.2-re csökkent. Hasonló eredményt kaptunk a térfogatok szórásainak az összehasonlításánál is. A térfogatok közötti szórás átlagosan felére csökkent a második fázisban.



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

A **30. ábra** egy CT szeleten szemlélteti a különböző kontúrozók által berajzolt céltérfogatokat, azok közös részét és unióját. Utóbbi kettő hányadosa adja meg a CI<sub>common</sub> indexet.



30. ábra: Négy kontúrozó orvos által berajzolt PTV-k közös része és uniója

Többféle hasonlósági indexet számoltunk, melyeket a **26. táblázat** mutat a két fázisnál a négy térfogatra a tűzdelés előtti és utáni CT-k alapján.

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

	üreg <sub>preimplant</sub>		<b>PTV</b> <sub>preimplant</sub>		<b>üreg</b> postimplant		<b>PTV</b> <sub>postimplant</sub>	
	fázis 1	fázis 2	fázis 1	fázis 2	fázis 1	fázis 2	fázis 1	fázis 2
CI <sub>common</sub>	0,32	0,39	0,39	0,58	0,32	0,36	0,41	0,54
CI <sub>pairs</sub>	0,53	0,59	0,59	0,74	0,50	0,56	0,61	0,70
CIgen	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.

Vizsgáltuk a műtéti üreg láthatóságának a szerepét is a kontúrozások egyezősége szempontjából. A **31. ábra** képi formában szemlélteti a láthatóságnak a hatását a kontúrokra. Jól megfigyelhető, hogy a növekvő láthatósággal a kontúrok egyre jobban közelítenek egymáshoz, és pontosabban követik a műtéti üreg alakját. Az összes térfogatra számolt hasonlósági index (CI) folyamatosan nőtt a láthatósági pontszámmal (CVS). Az átlagos CI csak 0,21 volt a CVS=2 betegnél, és 0,62-re növekedett a CVS=5-nél. Közben a berajzolt térfogatok középpontjainak átlagos távolsága 1,08 cm-ről 0,16 cm-re csökkent.



**31. ábra:** Négy orvos által berajzolt műtéti üreg kontúrok egy tűzdelés előtti CT szeleten különböző láthatóság mellett (CVS: cavity visibility score (üreg láthatósági pontszám)).

# 5.10 Ajánlások céltérfogat meghatározására és kontúrozására emlőtűzdeléssel végzett részleges emlőbesugárzásnál

A céltérfogat meghatározásának első lépése a daganat/műtéti üreg lokalizálása. Ehhez általánosságban javasoljuk az alábbiakat: műtét előtti klinikai vizsgálat és képalkotás (mammográfia, MRI, ultrahang), részletes műtéti leírás (műtét típusa, sebészi klipek száma és helyzete, műtéti sebhely és tumorágy elhelyezkedése) és a patológiai ép sebészi szél megadása, lehetőleg 6 irányban. A céltérfogat meghatározását tervezési CT vizsgálat alapján javasoljuk, először a műtéti üreg körberajzolásával, majd annak 3D-s kiterjesztésével a PTV létrehozásához. A megfelelő cranialis-caudalis felbontás érdekében a CT szeletek vastagsága ne legyen nagyobb 3 mm-nél. dc\_1454\_17

A műtéti üreg körberajzolásához és a céltérfogat meghatározásához az alábbiakat javasoljuk [31]:

1. Azonos ablakozás használata a CT képek megjelenítésekor

Az ablakközép (WL) legyen 0 HU, az ablakszélesség (WW) pedig 500 HU. Az emlőállomány tömöttségétől 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 **32. ábra**).

4. A műtéti üreg falának meghatározása sebészi klippek alapján

A műtéti üreg falába elheyezett klippek nagymértékben segítik a sebészi üreg körberajzolását. Javasoljuk, hogy a kontúr mindig kívülről szorosan kövesse a klippeket (lásd **33. ábra**).

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 **34. ábra** sematikusan, két dimenzióban mutatja az eljárást. Abban az esetben, amikor a PTV közel kerül a bőrhöz, azt korlátozzuk a külső bőrfelszíntől 5 mm-re befelé (**35. ábra**). További szabály, hogy ha az ép sebészi szél egy adott irányban nagyobb 15 mm-nél, akkor is 5 mm-es biztonsági zónát kell alkalmazni abban az irányban.



**32. ábra:** Műtéti üreg körberajzolása. A kontúr csak a homogénen ábrázolódó szerómát veszi körbe.



**33. ábra:** Műtéti üreg körberajzolás sebészi klippek jelenlétében. A kontúr kívülről szorosan követi a klipeket.

Eredmények



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



**35. ábra:** A műtéti üregből (piros kontúr) kiterjesztéssel létrehozott PTV-t (zöld kontúr) korlátozzuk a bőr külső felszínétől 5 mm-re befelé.

### 5.11 Szabad vs. kötött sugárforrások dozimetriája permanens prosztatatűzdelésnél

A **36. ábra** szemlélteti a kétféle sugárforrás-elrendezéssel (szabad sugárforrás (SzS) és kötött sugárforrás (KS)) kezelt egy-egy beteg dóziseloszlását, az intraoperatív dozimetriai adatokat pedig a **27-29. táblázatok** mutatják.



36. ábra: Szabad és kötött sugárforrással végzett prosztatatűzdelés dóziseloszlása

	Szabad sugárforrás (n=79)	Kötött sugárforrás (n=126)	p-érték
V <sub>prosztata</sub> (cm <sup>3</sup> )	$33,4 \pm 10,5$	$34,2 \pm 9,4$	0,61
Tűszám <sup>*</sup>	15 (11-24)	17 (12-26)	< 0,05
Sugárforrás-szám	$54 \pm 10,9$	$48 \pm 8,1$	< 0,05
Forrásaktivitás (cGy cm <sup>2</sup> /h)	$0,\!62\pm0,\!03$	$0,\!71\pm0,\!01$	< 0,05
Forrásaktivitás (mCi)	$0,\!49\pm0,\!02$	$0{,}56\pm0{,}01$	< 0,05
Összaktivitás (cGy cm <sup>2</sup> /h)	$33,8\pm5,6$	$34,0\pm4,5$	0,84
Összaktivitás (mCi)	$26,\!6\pm4,\!4$	$26,8\pm3,5$	0,84
$V_{ref}$ (cm <sup>3</sup> )	$44,7 \pm 13,3$	$50,7 \pm 12,\! 6$	< 0,05

27. táblázat:	Szabad és	s kötött s	sugárforrással	kezelt betegek	tűzdelési adatai	(átlag,	szórás)
			0	U		· ·	

<sup>\*</sup>medián (tartomány), V<sub>ref</sub>: a referencia dózissal (145 Gy) besugarazott térfogat

	Szabad sugárforrás (n=79)	Kötött sugárforrás (n=126)	p-érték
V100 (%)	96,3 ± 1,5	97,5 ± 1,6	< 0,05
V90 (%)	$97,7\pm6,3$	$99,2 \pm 1,1$	< 0,05
V150 (%)	$58,3\pm6,9$	$60,2 \pm 6,1$	0,05
V200 (%)	$29,2\pm5,6$	$24,8\pm6,2$	< 0,05
D90 (%)	$114,7 \pm 4,6$	$118,8\pm5,0$	< 0,05
D100 (%)	$68,8 \pm 10,5$	$75,9\pm9,5$	< 0,05
DHI	$0,\!39\pm0,\!07$	$0,38 \pm 0,06$	0,21
COIN	$0,70 \pm 0,05$	$0,63 \pm 0,04$	< 0,05

28. táblázat: Prosztata dozimetriai adatai (átlag, szórás) permanens prosztatatűzdeléseknél

**29. táblázat:** Védendő szervek dozimetriai adatai (átlag, szórás) permanens prosztatatűzdeléseknél

	Szabad sugárforrás (n=79)	Kötött sugárforrás (n=126)	p-érték
Urethra			
D <sub>max</sub> (%)	$138,3 \pm 14,4$	$153,8\pm13,9$	< 0,05
D <sub>0.1cm</sub> <sup>3</sup> (Gy)	$87,2 \pm 7,8$	$96,3 \pm 7,7$	< 0,05
D10 (%)	$124,5 \pm 8,3$	$135{,}3\pm6{,}9$	< 0,05
D30 (%)	$118,7\pm7,1$	$128,1\pm5,8$	< 0,05
Rectum			
D <sub>max</sub> (%)	$101,4 \pm 25,0$	$115,0 \pm 19,4$	< 0,05
D <sub>2cm3</sub> (Gy)	$81,5\pm17,3$	$98,2 \pm 15,3$	< 0,05
D <sub>0.1cm</sub> 3 (Gy)	$126,5 \pm 24,7$	$145,0 \pm 18,1$	< 0,05
D10 (%)	$74,\!6\pm14,\!6$	$88,2\pm10,9$	< 0,05

A két betegcsoportban a prosztatatérfogat közel azonos volt (33,4 vs. 34,2 cm<sup>3</sup>). A SzS technikánál kisebb egyedi aktivitással több sugárforrást és kevesebb tűt használtunk. Az összaktivitás viszont hasonló volt (33,8 vs. 34,0 mCi). A prosztata dozimetriai adatai között nem volt szignifikáns különbség, a homogenitás kissé jobb volt a szabad sugárforrásoknál (DHI: 0,39 vs. 0,38). A védendő szervekre vonatkozó összes paraméter viszont kedvezőbb volt a szabad sugárforrásoknál, ami alacsonyabb dózisterhelést jelent az urethrára és a rectumra is (**29. táblázat**) [38].

#### 5.12 Posztimplantációs dozimetria LDR prosztatatűzdeléseknél

Egy beteg intraoperatív és posztimplantációs tervét mutatja a **37. ábra**. A prosztatára számolt dozimetriai paramétereket SzS-os technikánál a **30. táblázat**, KS-os kezeléseknél pedig a **31. táblázat** foglalja össze. Sugárforrás-elvándorlást, illetve hiányt egyik posztimplantációs tervnél sem észleltünk, minden esetben megtaláltuk az összes beültetett izotópot. 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-nél (0,67-ről 0,50re), mint KS-nél (0,64-ről 0,56-ra). Előbbi 25%-os, utóbbi 12%-os csökkenést jelent. Általánosan kijelenthetjük, hogy 4 hét alatt a céltérfogat ellátottsága és a dóziseloszlás konformalitása jelentősen romlik mindkét technikánál, de a dóziseloszlás viszont homogénebbé válik. Eredményeink alapján a változások mértéke a szabad sugárforrásos technikánál általában nagyobb [39].



**37. ábra:** UH alapú intraoperatív és CT alapú posztimplantációs terv ugyanazon betegnél

**30. táblázat:** Szabad sugárforrásos technika intraoperatív és posztimplantációs terveinek átlagos dozimetriai paraméterei (n=30)

	Intraoperatív	Posztimplantációs	p-érték
V100 (%)	96	80	< 0,05
V90 (%)	98	86	< 0,05
V150 (%)	59	44	< 0,05
V200 (%)	30	22	< 0,05
D90 (%)	115	85	< 0,05
D100 (%)	68	45	< 0,05
DHI	0,38	0,47	< 0,05
COIN	0,67	0,50	< 0,05

	Intraoperatív	Posztimplantációs	p-érték
V100 (%)	98	85	< 0,05
V90 (%)	99	90	< 0,05
V150 (%)	60	49	< 0,05
V200 (%)	23	23	0,91
D90 (%)	120	91	< 0,05
D100 (%)	77	48	< 0,05
DHI	0,39	0,42	0,07
COIN	0,64	0,56	< 0,05

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

#### 5.13 LDR és HDR prosztatatűzdelések dozimetriai összehasonlítása

A randomizált vizsgálatba besorolt betegek közül 47-et LDR, 40-et pedig HDR technikával kezeltünk [40]. A medián tűszám 21 (tartomány: 14-28), ill.18 (tartomány: 14-22) volt. 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 cm<sup>3</sup>), de a különbség nem volt szignifikáns (p=0,25). A prosztata dozimetriai adatait a **32. táblázat**, a védendő szervekre vonatkozókat pedig a **33. táblázat** mutatja.

	LDR	HDR	p*
	(n=47)	(n=40)	
V(cm <sup>3</sup> )	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
V200 (%)	24 (14-33)	11 (7-16)	< 0,05
D90 (%)	122 (113-134)	110 (103-115)	< 0,05
D100 (%)	82 (57-96)	82 (72-89)	0,61
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

**32. táblázat:** Prosztatára vonatkozó dozimetriai adatok (átlag, tartomány) LDR és HDR prosztatatűzdeléssel kezelt betegeknél

\*Mann-Whitney U teszt

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, alacsony DHI értékkel (0,39 vs. 0,67). A **38. ábrán** is megfigyelhető, hogy a 150%-os és 200%-os izodózisgörbék nagyobb területeket foglalnak körbe az LDR-es tervben, mint a HDR-nél. A minimális dózisnak megfelelő D100 értékben nem volt különbség. A dóziseloszlások konformalitását tekintve a HDR technika sokkal kedvezőbbnek adódott 0,80-as COIN indexszel, míg ugyanez a paraméter csak 0,65 volt az LDR csoportban.
	LDR	HDR	p*
	(n=47)	(n=40)	
Urethra			
$D_{0.01cm3}$ (%)	144 (124-220)	117 (110-123)	< 0,05
$D_{0.1 cm3}$ (%)	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			
$D_{0.01cm3}(\%)$	112 (86-153)	81 (64-108)	< 0,05
$D_{0.1 cm3}$ (%)	100 (81-127)	76 (66-85)	< 0,05
$D_{2cm3}(\%)$	68 (52-92)	55 (46-65)	< 0,05
$D_{1cm3}(\%)$	80 (63-116)	63 (54-72)	< 0,05
D10 (%)	88 (68-114)	67 (58-77)	< 0,05

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

\*Mann-Whitney U teszt



**38. ábra**: Reprezentatív dóziseloszlások transzverzális UH képen LDR (a) és HDR (b) technikával végzett prosztatűzdelésnél. A prosztata kontúrját piros, az urethrát sárga, a rectumot barna színnel rajzoltuk meg. Az izodózisgörbék relatív értékeket mutatnak.

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 **39. ábra** az urethrára a D30, a rectumra a  $D_{2cm^3}$  dózisparaméterek összehasonlítását grafikus formában szemlélteti a két kezelési csoportra.



**39. ábra:** Az urethrára vonatkozó D30 (a), illetve a rectumra számolt  $D_{2cm^3}$  (b) paraméterek boxplot diagramja LDR és HDR prosztatatűzdelésnél

Az előző vizsgálatban a betegeket véletlenszerűen választottuk ki arra, hogy melyik technikával kapják a prosztatatűzdelést, ezért a két betegcsoport homogén volt. De két különböző tervezőrendszert használtunk két eltérő kontúrozó szoftvermodullal, ami kissé befolyásolhatta az eredményeket. Ezért a következő vizsgálatunkban azonos UH képekre és azonos kontúrokra készítettünk LDR és HDR terveket, és azokat hasonlítottuk össze (**40. ábra**). Ezzel kizártuk az anatómiai viszonyok és a kontúrozások különbségéből adódó hibalehetőségeket. A **34. táblázat** a prosztatára, a **35. táblázat** pedig a védendő szervekre mutatja az összehasonlító dozimetriai adatokat.



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

**34. táblázat:** Prosztatára vonatkozó dozimetriai adatok (átlag, szórás) azonos UH képek és kontúrok alapján LDR és HDR prosztatatűzdeléseknél

	LDR (n=50)	HDR (n=50)	<b>p</b> *
V(cm <sup>3</sup> )	$37,4 \pm 11,6$		-
V90 (%)	$100 \pm 0,5$	$100\pm0,4$	0,07
V100 (%)	$98\pm0{,}7$	$97\pm0{,}8$	< 0,05
V150 (%)	$59\pm5,7$	$32 \pm 4,4$	< 0,05
V200 (%)	$24 \pm 4,0$	$10 \pm 1,9$	< 0,05
D90 (%)	$120 \pm 3,4$	$110 \pm 1,7$	< 0,05
D100 (%)	$75 \pm 7,7$	$80 \pm 4,1$	< 0,05
DHI	$0,\!41\pm0,\!07$	$0{,}67 \pm 0{,}05$	< 0,05
COIN	$0,70 \pm 0,04$	$0{,}78 \pm 0{,}04$	< 0,05

Wilcoxon-féle előjel teszt

	LDR (n=50)	HDR (n=50)	p*
Urethra			
$D_{0.01cm3}$ (%)	$146 \pm 8,2$	$120\pm3,1$	< 0,05
$D_{0.1 cm3}$ (%)	$137 \pm 5,1$	$118 \pm 1{,}7$	< 0,05
D10 (%)	$135 \pm 5,3$	$117 \pm 1.8$	< 0,05
D30 (%)	$128 \pm 4,6$	$113 \pm 1,8$	< 0,05
Rectum			
$D_{0.01cm3}$ (%)	$102 \pm 19{,}5$	$83 \pm 5,5$	< 0,05
$D_{0.1cm3}(\%)$	$93 \pm 18,6$	$78\pm5,0$	< 0,05
$D_{2cm3}(\%)$	$63 \pm 13,8$	$58\pm6,0$	< 0,05
$D_{1cm3}(\%)$	$73 \pm 13,9$	$65 \pm 6,0$	< 0,05
D10 (%)	$79 \pm 14,1$	$69 \pm 5,8$	< 0,05

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

\* Wilcoxon-féle előjel teszt

Ebben a vizsgálatban a prosztata átlagos térfogata kissé nagyobb volt, mint a korábbiban, de a megfelelő dózis-térfogat paraméterek néhány százalékon belül megegyeznek a randomizált vizsgálatban kapott értékekkel. A V90-ben most sem találtunk szignifikáns különbséget 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 átlagos D100 az előző vizsgálatunkban megegyezett, de most a HDR karon szignifikánsan nagyobb volt (80% vs. 75%). Az összes többi paraméterben a HDR kedvezőbbnek bizonyult az LDR technikánál, mind a prosztatára, mind a védendő szervekre nézve.

### 6. Megbeszélés

### 6.1 Klasszikus és optimalizált dozimetriai rendszerek

A Párizs-i dozimetriai rendszer szerint az aktív sugárforrások mindig túlnyúlnak (akár 30%-kal is) a céltérfogat hosszán. HDR-s technikánál ez azt jelenti, hogy a katéterekben vagy tűkben forrásmegállási pozíciók lesznek a céltérfogaton kívül. Dózisoptimalizálás alkalmazásakor azonban ezek a hosszak csökkenthetők. Az irodalomban többen is leírták ezt a tényt, de szisztematikusan senki sem vizsgálta. Van der Laarse [15] javasolta, hogy SSDS-nél az aktív forráspozíciók legyenek a PTV-n belül, 0,5 cm-re a felszíntől. Perera [42] vizsgálatában szintén a PTV-n belül tartotta a forráspozíciókat. Anacak és mtsai. [43] geometriai optimalizálásnál rövidebb aktív hosszakat használtak, mint optimalizálás nélkül, de még így is 9%-kal túlnyúltak a PTV hosszán. Kolkman-Deurloo [44] javasolta az aktív hosszak csökkentését geometriai optimalizálásnál, de a csökkentés mértékét nem adta meg. Baltas és mtsai. [45] a PTV felszínétől 0,5-1,0 cm-rel beljebb választották meg a szélső forráspozíciókat CT-alapú optimalizált tervezésnél. Részletes dozimetriai vizsgálataim alapján megállapítottam, hogy az optimális aktív hosszak nem csak az optimalizálás típusától, hanem a katéterek távolságától és a tűzdelési geometriától is függenek [16,17].

### 6.2 Képvezérelt emlőtűzdelés

A 2000-es évek elején a CT-n alapuló BT-tervezés még nem volt széleskörűen elérhető, ezért a különböző dozimetriai rendszerek összehasonlítása csak síkbeli izodózisgörbékkel, referencia pontokban meghatározott dózisokkal és a tűzdelési geometriára jellemző térfogati dózishomogenitási paraméterekkel volt lehetséges. A céltérfogat dózislefedettsége vagy a dóziseloszlás konformalitása később, csak a PTV pontos térbeli megadásával vált lehetővé. Vicini és mtsai. [46] elsőként alkalmazták a CT-alapú 3D-s besugárzástervezést emlőtűzdeléseknél. Néhány évvel korábban Perera és mtsai. [42] számoltak be a CT alkalmazásáról a műtéti üreg térfogatának meghatározásához, de a tervezést ők még röntgenfilmek alapján végezték. A Párizs-i dozimetriai rendszert (PDS) vonalforrásokra dolgozták ki, de később alkalmazták a léptető forrásos HDR afterloading technikánál is. Ugyanis azonos forrásmegállási idők használatával szimulálni lehet a vonalforrást, és ezzel a PDS alkalmazása is lehetséges. Korai vizsgálatunkban, a 3D-s céltérfogat meghatározásának hiányában szabályos tűzdeléseknél és szabályos céltérfogatoknál végeztünk összehasonlító elemzéseket a különböző dozimetriai rendszerek között. Eredményeink megerősítették azt a tényt, hogy a PDS alkalmazásával homogén dóziseloszlások hozhatók létre HDR technika esetén is és a céltérfogat dózisellátottsága is megfelelő. Ugyanakkor megállapítottuk, hogy a konformalitás foka alacsony, és jelentős nagyságú normálszövet kap felesleges besugárzást. Ez elsősorban a PTV-n túlnyúló aktív hosszaknak köszönhető. Fontos megjegyezni, hogy bizonyos daganatlokalizációknál, például prosztata, anatómiai okok miatt ez a technika nem alkalmazható. A geometriai optimalizálás jelentősen növelte a konformalitást, és a homogenitást csak kissé rontotta a PDS-hez képest. A dózispontokra történő optimalizálással viszont tovább növelhető a konformalitás. Szabályos céltérfogatoknál nem találtunk jelentős különbséget a katéterek közötti (SSDS) vagy a PTV felszínére (CDS) elhelyezett dózispontokra történő optimalizálások között.

A klinikai gyakorlatban viszont a céltérfogat szinte soha sem szabályos alakú, ezért fontosnak tartottuk annak megvizsgálását, hogy valódi céltérfogatoknál milyen dózisviszonyok alakulnak ki a különböző dozimetriai rendszerek alkalmazásakor. Ezért hagyományos, röntgenkép alapú emlőtűzdeléseknél utólagosan végzett CT vizsgálat képei alapján készítettünk dózisterveket négyféle optimalizálási technikát használva. A céltérfogat dózislefedettsége tekintetében nagy különbségeket találtunk (22. ábra), és megállapítottuk, hogy még a konformális optimalizálás is csak 87%-os V100 értéket eredményezett. Megjegyezzük, hogy ennél a vizsgálatnál a CT-t csak a tervek kiértékelésére használtuk, a katéterek elhelyezésének tervezésére viszont nem. Ezzel magyarázható az alacsony V100=70%-os érték. Hasonló eredményről számolt be Vicini [47] (V100=72%) és Kestin [48] (V100=68%). Eredményeink ugyanakkor arra is rávilágítanak, hogy a rossz tűzdelési geometria semmilyen optimalizálási módszerrel nem kompenzálható. Optimalizálással mindig javítható egy dóziseloszlás, de az alapfeltétel mindig a megfelelő tűzdelési geometria, ami elegendő számú katéter megfelelő helyre történő beszúrását jelenti. Das és mtsai. [49] CT-alapú tervezésről számoltak be 50 beteg adatait elemezve. A céltérfogat lefedettsége 96% és a DHI=0,70 volt. Azonban a konformalitásról nem közöltek adatokat, így nem lehet tudni, hogy vizsgálatukban a normál szövetek mekkora dózist kaptak. A közleményekben a konformális indexet ritkán adják meg és nincsen általánosan elfogadott értéke, amit tervezési célként lehetne használni. Különböző lokalizációknál 0,48-0,76 közötti értékről számolt be néhány szerző [45,50-52]. A mi vizsgálatunkban a legnagyobb COIN érték 0,74 volt a konformális dozimetriai rendszernél

(CDS) és csak 0,34 a PDS alkalmazásakor. Utóbbi kicsi érték nem csak az alacsony PTV ellátottságnak, hanem a relatív jelentős normálszövet túldozírozásnak is köszönhető.

Ebben a vizsgálatban megadtuk az MCD (mean central dose) értékeket és a középponti dózispontokban az MCD-hez viszonyított eltéréseket, pozitív (MCD+) és negatív (MCD-) irányban. Ezeknek a paramétereknek a használatát az ICRU 58 javasolja [19]. A PDS-nél és GOS-nál az MCD értelemszerűen 118% (=100/85) volt, mert az MCD-re normalizált dózis 85%-ra írtuk elő a dózist. Ennél a két rendszernél volt a legkisebb a középponti dózisok változása (MCD+ és MCD-), ami azt mutatja, hogy a középponti síkban homogén dóziseloszlások alakultak ki. PDS-nél a többi síkban is hasonlóak a dózisviszonyok, mivel a forrásmegállási idők egyenlők. Ennek a következménye a legmagasabb DHI érték (0,78), ami már térfogati paraméter és figyelembe veszi a teljes térfogati dóziseloszlást. A céltérfogat minimális dózisa az MCD-hez viszonyítva a PDS-nél volt a legnagyobb és a CDS-nél a legkisebb, a CONV-nál és GOS-nál pedig közel megegyezett.

Következő vizsgálatunkban már CT-alapú tervezéseknél számoltuk ki az ICRU által javasolt paramétereket [19]. Adataink alapján (**8. táblázat**) megállapítható, hogy ezek a paraméterek is javultak, pl. az MCD 135% lett a korábbi 144% helyett, és az MTD/MCD hányados pedig 0.33-ról 0.51-re nőtt, ami azt jelzi, hogy a céltérfogaton belüli minimális dózis nagyobb lett. Korábban láttuk, hogy a PDS-nél milyen kitüntetett szerepe van a középponti síknak. Az optimalizált dóziseloszlásokat tanulmányozva viszont megállapítottuk, hogy nem elég csak egy sík dózisviszonyait vizsgálni, hanem a teljes 3D-s dóziseloszlást figyelembe kell venni, amihez már térfogati dózisparaméterek használata szükséges. Ezt a megállapítást erősíti az a tény is, hogy a brachyterápiás szakirodalomban ma már kizárólag dózis-térfogat mennyiségeket használnak a tervek kiértékeléséhez és az ICRU 58 által javasolt paramétereket gyakorlatilag nem alkalmazzák.

#### 6.3 Részleges emlő brachyterápia ballon applikátorral

A MammoSite ballon applikátort 2002 óta használják a klinikai gyakorlatban az USAban. Az európai bevezetése öt ország közös fázis II. vizsgálatával indult, melyben összesen 54 beteget soroltak be [24]. A ballon applikátor előnyéhez tartozik, hogy relatív könnyen behelyezhető a műtéti üregbe és a besugárzástervezése is egyszerű. Ezért hamar népszerűvé vált, főleg az USA-ban, a betegek és az orvosok között is. Edmundson [21] 2002-ben elsőként közölte az applikátor dozimetriai jellemzőit, melyek sok tekintetben eltértek a sok katéteres emlőtűzdeléstől. Ezeket az adatokat kiegészítve, a Kieli Sugárterápiás Központtal közösen összehasonlító dozimetriai elemzéseket végeztünk a Mammosite BT és a sok katéteres emlőtűzdelés között [23]. Egyik hátránya a MammoSite applikátornak, hogy a ballon felszíne és a műtéti üreg fala között levegőbuborék alakulhat ki, ami az üreg falának aluldozírozásához vezet. Erről többen is beszámoltak a szakirodalomban [53,54]. A mi betegeinknél csak néhány alkalommal alakult ki levegőbuborék, és az átlagos levegőtérfogat kisebb volt a ballon térfogatának 0,5%-ánál, aminek dozimetriai hatása elhanyagolható.

A 13. táblázat adataiból megállapítható, hogy a MammoSite-os tervek mind konformalitás, mind homogenitás szempontjából jobbak, mint a tűzdeléses tervek. A magas COIN index azzal magyarázható, hogy a céltérfogat egy szimmetrikus gömbhéj, ami a gömb közepébe helyezett egyetlen sugárforrással konformálisan besugarazható. A dóziseloszlás jobb homogenitását pedig a sugárforrástól számított relatív nagy távolság biztosítja. Az applikátor átlagos sugara 2,3 cm-nél nagyobb volt és még ehhez jött hozzá a referencia dózispont 1 cm-es távolsága. Igy a sugárforrástól 3,3 cm-re történt a dóziselőírás, míg a tűzdeléseknél ez a távolság csak 0,5-1,0 cm volt. Kirk és mtsai. [55] által a V90-re, V100-ra, V150-re és V200-ra közölt értékek 95%, 85%, 28% és 5% voltak, a megfelelő sorrendben. Ezek nagyon közel vannak a **11. táblázatban** bemutatott, saját adatainkhoz. Az általunk kapott céltérfogat-ellátottságra és dózishomogenitásra vonatkozó eredmények jó egyezést mutatnak az irodalomban közölt adatok átlagértékeivel (lásd **36. táblázat**).

	CI	DHI
Edmundson [21]	0,78	0,77
Dickler [56]	0,78	0,66
Shah [57]	-	0,73
Kirk [55]	0,85	0,68
Weed [58]	0,76	-
Khan [59]	0,95	-
OOI [23]	0,88	0,70

**36. táblázat:** Különböző szerzők által kapott céltérfogat-lefedettségi és dózishomogenitási paraméterek MammoSite applikátorral kezelt betegeknél

Ballon BT-nál a céltérfogat szabályos, közel gömbhéj alakja miatt nagyfokú konformalitás alakul ki, de a daganat körüli ép sebészi szél figyelembe vételére nincsen lehetőség. A tumorágy körül különböző irányokban nem lehet más-más nagyságú biztonsági zónát használni, míg tűzdeléseknél erre van lehetőség. További hátránya a ballonos technikának, hogy a bőrdózis sokkal nagyobb, mint szövetközi tűzdelésnél. Átlagosan több mint kétszerese és közel megegyezik az előírt dózissal, és (97%, **12. táblázat**). Harper és mtsai. [60] 14 mm-es átlagos ballon-bőrfelszín mellett 92%-os átlagos maximális bőrdózist kaptak, ami közel esik az általunk kapott értékhez. A maximális bőrdózis 132% volt a mi tanulmányunkban, míg Harper munkacsoportjánál ez az érték 164% volt. Vizsgálatunkban a tüdő dózisa is nagyobb volt a MammoSite-os kezeléseknél, de a szív dózisterhelésében nem volt különbség a kétféle technika között. Fontos megjegyezni, hogy ebben a vizsgálatban a tűzdelési tervek még röntgenképalkotással készültek, és ez eredményezte a relatív alacsony céltérfogat-lefedettséget és konformalitást.

Következő vizsgálatunkban igazoltuk, hogy a CT képalkotás alapján végzett interstitialis BT nagymértékben javítja a besugárzási tervek minőségét. Negyvenkilenc beteg adatait elemezve sokkal kedvezőbb eredményeket kaptunk a korábbiaknál (15. táblázat). Például a V100 értéke 92% lett, szemben az előző 70%-kal, miközben a dózishomogenitás is javult (DNR: 0,32 vs. 0,35, illetve DHI: 0,65 vs. 0,63). A PTV minimum dózisa 47%-ról 69%-ra nőtt. A két vizsgálatban a PTV nagyságában nem volt nagy különbség (63,4 cm<sup>3</sup> vs. 66,4 cm<sup>3</sup>), viszont a medián katéterszám 11-ről 15-re növekedett. A nagyobb számú katéterrel geometriailag jobban le tudtuk fedni a céltérfogatot, és ennek lett a következménye a tervek minőségi javulása. A dóziseloszlások konformalitása nagyon sokat javult, a COIN értéke 0,40-ről 0,68-ra változott. Ebben a céltérfogat dózisellátottságának jelentős javulásán kívül az is szerepet játszott, hogy az előírt dózissal besugarazott PTV körüli normálszövet térfogata közel felére csökkent (EI: 0,62 vs. 0,32). Ezen kívül a védendő szervek közül az azonos oldali tüdő és a szív maximális dózisa csökkent. Tüdőnél 54%-ról 44%-ra, míg a szívnél 31%-ról 21%-ra. A bőr maximális dózisánál viszont növekedést tapasztaltunk (45% vs. 55%). A növekedés valószínű oka a több katéter és több tűzdelési sík használata, mert ezzel az anterior katéterek közelebb kerültek a bőrfelszínhez, és emiatt megnövelték a bőrdózist. Az esetek kétharmadában 4 vagy 5 síkú tűzdelést végeztünk. Ugyanakkor megjegyezzük, hogy az 55%os átlagdózis is jóval a protokollban megengedett 70% alatt van. Fenti adatok egyértelműen bizonyítják, hogy megfelelő dózisviszonyok eléréséhez a tűzdelések előtt a katéterek számának és elhelyezésének a megtervezése 3D-s képalkotáson kell, hogy alapuljon.

A katéterek pontos elhelyezésén kívül, dózisoptimalizálásokkal is javíthatjuk a dóziseloszlások minőségét. Korábban bemutattuk, hogy a geometriai optimalizálást követő grafikus optimalizálással klinikailag elfogadható terveket készíthetünk. Ugyanakkor a **24.** táblázat adatai azt mutatják, hogy inverz optimalizálással még tovább javíthatjuk a tervek minőségét. A megfelelő dóziskorlátok és súlyfaktorok kiválasztása viszont újabb feladatot jelent, amihez kellő tervezési tapasztalat és gyakorlat szükséges. Inverz tervezéshez a részletes tervezési protokollok kidolgozása a jövő feladata.

A részleges emlő BT tervezésében nagy minőségi fejlődést jelentett a hagyományos kétirányú röntgenfelvételeken alapuló tervezésről a CT-vezérelt tűzdelésre és besugárzástervezésre való áttérés. A pontosabb katéterelhelyezések és a dózisoptimalizáló algoritmusok együttesen járultak hozzá ahhoz, hogy a céltérfogat dózisellátottsága és a dóziseloszlások konformalitása jelentősen javult. Az inverz optimalizálás bevezetésével a konformalitást tovább lehet növelni, miközben a dózishomogenitás nem romlik. A **41. ábra** szemléletesen mutatja az elmúlt évtizedben a konformalitást terén végbement pozitív változást az emlőtűzde-lések besugárzástervezése fejlődésének a függvényében.



**41. ábra:** A dóziseloszlások konformalitását jellemző COIN index változása a besugárzástervezési technikák fejlődésének függvényében

#### 6.4 Brachyterápia és külső besugárzás részleges emlőbesugárzásnál

Intézetünkben nagy hagyománya van az emlő BT-nak, akár "boost" kezelésként, akár egyedüli gyorsított, részleges emlőbesugárzásként (APBI). 2006-ban indított prospektív, fázis II vizsgálat keretében külső besugárzással is elkezdtük az APBI-t, először 3D-s konformális technikával (3D-CRT), majd intenzitásmodulált sugárterápiával (IMRT) [27]. A külső besugárzás előnye, hogy nem invazív, és ma már minden korszerű sugárterápiás osztályon rendelkezésre állnak hozzá a szükséges technikai feltételek. Fizikai szempontból a kétféle technika nagyon különbözik, aminek dozimetriai következményei is vannak. Ennek vizsgálatára végeztünk összehasonlító elemzést 30-30 beteg adatainak felhasználásával. Első alapvető különbség a céltérfogatok nagyságában van. BT-ban általánosan elfogadott elv, hogy a PTV megegyezik a CTV-vel. Külső besugárzásoknál azonban a PTV mindig nagyobb a CTV-nél, ugyanis azt a CTV-ből biztonsági zóna hozzáadásával kell létrehozni. Ezt mutatja a 17. táblázat is, ahol látható, hogy a konformális külső besugárzás átlagos PTV-je több, mint kétszerese a BT-s PTV-nek. Ennek következménye, hogy az azonos oldali emlő térfogatához viszonyítva a PTV nagysága a BT-s 10%-ról 18%-ra változott külső besugárzásnál. Ez megjelenik az emlőre számolt dózis adatokban is. Az előírt dózis által besugarazott térfogat BT-nál kisebb (V100: 13% vs. 15%), de a különbség még jobban megfigyelhető a 75% és 50%-os dózisoknál. Előbbinél 16% vs. 33%, utóbbinál pedig 25% vs. 50%. Az azonos oldali tüdő dózisterhelése is szignifikánsan kisebb BT-nál, lásd V30, D10 és D<sub>max</sub> adatokat a 18. táblázatban. A szívet ért nagyobb dózisoknál a BT kedvezőbbnek bizonyult, a maximális dózis és a D5 érték is kisebb volt a külső besugárzáshoz képest, és a különbség szignifikánsnak bizonyult (25% vs. 49%, p=0,0454). Az alacsony dózisértékkel besugározott térfogat viszont BT-nál volt nagyobb (V5: 47% vs. 16%). Külső besugárzásnál a besugárzási mezők irányának megfelelő kiválasztásával a szív közvetlen besugárzása elkerülhető és ekkor csak a szórt sugárzás okoz dózisterhelést. BT-nál viszont a sugárforrásoktól távolabbra az izodózisgörbék már közel kör alakúak, és ez által nem befolyásolható az adott szerv dózisa. Iránytényező nem játszik szerepet, csak a távolság növelésével lehet a dózist csökkenteni. Weed és mtsai. [58] három részleges emlőbesugárzási technikát hasonlítottak össze, csoportonként 10 beteg besorolásával. Az azonos oldali emlőnek az előírt dózis 100%-ával és 50%-ával besugarazott hányada az interstitialis brachyterápiánál volt a legkisebb (10% és 26%), míg a konformális külső besugárzásnál a legnagyobb (24% és 48%). Saját eredményeink hasonlóak voltak ezekhez az adatokhoz (13% és 25%, illetve 15% és 50%). Weed és mtsai. [58] cikkében a tüdőre vonatkoztatott V20 és V10 értékek szintén brachyterápiánál voltak a legkisebbek (0% és 3%), míg a szív dózisterhelésében nem találtak különbséget a három technika között.

A külső és brachyterápiás besugárzások objektív összehasonlítása a különböző dóziselőírási módszerek és eltérő dózishomogenitási viszonyok miatt nem egyszerű. Azonban az irodalmi adatok és a saját eredményeink alapján általánosan megállapíthatjuk, hogy megfelelő céltérfogat-ellátottság mellett a szövetközi brachyterápia alkalmazásakor a legkisebb a védendő szervek dózisterhelése emlőbesugárzáskor. Ennek egyik oka az, hogy a brachyterápiás sugárforrás körül mindig nagy dózisgradiens alakul ki, ami a távolságtól függő gyors dózisesésben nyilvánul meg. Következésképpen, a céltérfogat körüli normálszövetek vagy védendő szervek jobban kímélhetők, mint külső besugárzáskor. Az utóbbi esetben ugyanis a sugárnyalábok mindig áthatolnak egészséges szöveteken és néha védendő szerveken is. Ugyanakkor a jelenséghez hozzájárulhat a már korábban tárgyalt tény, hogy brachyterápiánál mindig kisebb a céltérfogat. Ugyanis beállítási pontatlanságok nincsenek, és az esetleges szervmozgások miatt sem kell CTV-PTV biztonsági zónát használni, mert a katéterek együtt mozognak a tűzdelt szervvel. Így a kisebb céltérfogat alakjához illeszkedő konformális dóziseloszlás következtében a környező szervek dózisa alacsonyabban tartható. A BT-s tervek minősége még tovább javítható inverz besugárzástervezéssel, ahogyan azt a 24. táblázat adatai is mutatják. Továbbá, a védendő szervek dózisa tovább csökkenthető, miközben a céltérfogat ellátottsága nem romlik. Ezzel a BT előnye még inkább növekszik a külső besugárzással szemben.

A 2006-ban indított fázis II. vizsgálatunkban az első 44 beteget konformális besugárzással kezeltük, majd 2011-től áttértünk a képvezérelt, intenzitásmodulált sugárterápiára (IMRT) [61]. Erre a külső besugárzási technikára is elvégeztük az összehasonlítást a tűzdeléses BT-val. Számos közlemény született különböző részleges emlőbesugárzási technikák összehasonlításáról [23,28,58,61-67]. Tudomásunk szerint azonban a mi publikációnk volt az első olyan, amelyben a HDR BT-s tűzdeléssel és IMRT-vel végzett részleges emlőbesugárzás dozimetriai összehasonlításáról vannak adatok [29]. Az egyik legkorábbi tanulmányban Weed és mtsai. [58] 10-10 HDR BT-val és 3D-CRT-vel kezelt beteg dozimetriai adatait hasonlítják össze. A PTV ellátottság jobb volt 3D-CRT-vel, de az azonos oldali emlőben a normálszövet nagyobb dózist kapott. Teljes emlőre a V100 24% vs. 10%, a V50 pedig 48% vs. 26% volt. Tűzdelésnél a mi adataink kissé alacsonyabbak voltak, 9,8% és 14,7%. Anbumani és mtsai. [64] 15 betegnél hasonlítottak össze 3D-CRT-s és BT-s terveket. A tüdő és a szív dózisterhelése kisebb volt BT-nál, de a különbség nem volt szignifikáns. Charagvandi és mtsai. [67] VMAT és BT-s sugársebészeti besugárzások dóziseloszlásait elemezték korai stádiumú emlődaganatok kezelésénél. Mindkét technikával megfelelő PTV ellátottságot értek el, de a BT-s besugárzás kisebb dózisokat eredményezett az ellenoldali emlőben, az azonos oldali tüdőben és a szívben. A bőr dózisa hasonló volt a kétféle technikánál. Ebben a tanulmányban azonban a BT-s tervek ideális katéterelrendezéssel készültek, ami a klinikai gyakorlatban sohasem valósul meg. A mi adataink alapján az azonos oldali tüdő sokkal jobban kímélhető BT-val. A 20. táblázatban az összes paraméter kisebb volt BT-nál. A bőr dózisának a megadásakor fontos szerepet játszik az, hogy hogyan definiáljuk a bőrt, mint szervet. Korábban csak a maximális felszíni dózist számolták, de ma már egyre több tanulmányban a bőrnél is térfogati paramétert használnak. A bőr vastagságának a megválasztása azonban nem egyértelmű, a szakirodalomban 2 mm-től 7 mm-ig találunk adatokat [68-71]. Mi 5 mm vastagságú bőr réteget definiáltunk a külső testfelszín alatt. Ott és mtsai. [72] összefüggést találtak a felületi bőrdózis nagysága és a rossz kozmetikai eredmények között emlőtűzdelésnél. Az Amerikai Brachyterápiás Társaság a felszíni maximális dózis használatát javasolja [73,74]. Az újabb tanulmányok azonban már térfogati bőr modellt használnak [69-71]. Hilts és mtsai. [69] nem találtak korrelációt a maximális dózis és a kis térfogatok dózisa között, és ők a 2 mm-es bőrrétegre számolt D<sub>0.2cm3</sub> használatát javasolják, ami 1 cm<sup>2</sup>-es bőrfelületnek felel meg. Mi is vizsgáltuk a felszíni maximális dózis és a legnagyobb dózist kapott kis térfogatok dózisa közötti összefüggéseket [32]. A 42. ábra mutatja a korrelációkat.





Magas fokú korrelációt kaptunk a 0,1 cm<sup>3</sup>-es térfogat dózisával (R<sup>2</sup>=0,9159), ugyanakkor a 0,01 cm<sup>3</sup> és 1 cm<sup>3</sup>- es térfogatokkal a korreláció kisebb fokú volt (R<sup>2</sup>=0,8513, ill. R<sup>2</sup>=0,8503). A különböző tanulmányokban az eltérő bőrtérfogat definíciók miatt nehéz összehasonlítani a bőrdózisokat, és a toxicitásokkal való korreláció megállapítása is nehézkes. Lettmeier munkacsoportja [68] emlőtűzdeléseknél 5 mm-es bőrréteget használt, és eredményeik alapján a legnagyobb dózissal besugarazott 1 cm<sup>3</sup> és 0,1 cm<sup>3</sup> térfogatok dózisa 60% és 70% volt. Ezek az adatok jó egyezést mutatnak a mi adatainkkal, melyek 60% és 77% voltak. A **22. táblázat** adataiból megállapítható, hogy a kis dózisok kivételével a BT-s paraméterek alacsonyabbak, a D<sub>0.01cm<sup>3</sup></sub>-ben pedig nincs szignifikáns különbség. Amennyiben azt is figyelembe vesszük, hogy a jelenlegi BT-s dózisszámolási algoritmusok túlbecsülik [75,76], míg a külső tervezőrendszerek pedig alulbecsülik a bőrdózist [77], a valóságban a különbségek még nagyobbak lesznek a BT javára. Ezek alapján kijelenthetjük, hogy emlőtűzdeléssel a bőr jobban kímélhető, mint IMRT-vel.

A szív dózisterhelését tekintve a  $D_{2cm^3}$  kivételével az összes paraméter nagyobb volt a tűzdeléseknél, az átlagdózis például több mint kétszerese (4,5% vs. 2,0%) volt az IMRT-s tervekhez képest. A nagyobb dózisokkal besugarazott kis térfogatoknál ( $D_{0.01cm^3}$ ,  $D_{0.1cm^3}$ ,  $D_{1cm^3}$ ) azonban a különbség nem volt szignifikáns. Az alacsony dózisok szempontjából viszont az IMRT volt kedvezőbb (V5:10,6% vs. 31,4%). Ennek az az oka, hogy a felső kvadránsban elhelyezkedő céltérfogatoknál az IMRT-s mezők elkerülik a szívet és ezért azt csak szórt sugárzás éri. BT-nál viszont az alacsony izodózisoknak nincs irányfüggése (mindig közel gömb alakúak) és nem tudják kikerülni a szívet (**43. ábra**). Megjegyezzük, hogy betegeink közül 21-nek (62%) valamelyik felső kvadránsban volt a daganat.



43. ábra: Az 5%-os izodózisfelület és a szív viszonya BT-s tűzdelésnél és IMRT-s kezelésnél

Wu és mtsai. [78] 2%-os átlagos szívdózist tapasztaltak IMRT-s APBI kezeléseknél, ami pontosan megegyezik az általunk kapott értékkel (**21. táblázat**). Egy másik tanulmányban ennél nagyobb, 4,1% volt a szív átlagdózisa emlőtűzdelésnél [79].

A mellkasfal, ill. bordák dózisát ritkán adják meg a közleményekben. Ugyanakkor Brashears munkacsoportja [80] 5 bordatörésről számolt be 105 beteg MammoSite-os emlő BT-jánál. A tervek dozimetriai elemzésénél megállapították, hogy a  $D_{0.1cm^3}$  134%, a  $D_{1cm^3}$ pedig 102% volt. Saját vizsgálatunkban ugyanezen paraméterek értékei IMRT-nél 81% és 69%, BT-nál pedig csak 58% és 46% voltak (**23. táblázat**). Cuttino és mtsai. [81] tanulmányukban a maximális mellkasfali dózis 67% volt, ami jó egyezést mutat az általunk kapott 62%-os értékkel ( $D_{0.01cm^3}$ ). Fentiek alapján kijelenthetjük, hogy emlőtűzdelésnél a mellkasfal, ill. bordák dózisa alacsonyan tartható, amit klinikai eredményeink is igazolnak, ugyanis mellkasfali fájdalom vagy bordatörés nem fordult elő betegeinknél.

#### 6.5 Céltérfogat-meghatározás és kontúrozás emlő brachyterápiánál

Sugárterápiában a céltérfogat meghatározásának egyéni variabilitása jól dokumentált a szakirodalomban, és az eredményekből levont következtetések szerint kijelenthető, hogy a teljes kezelési folyamatban ez a lépés tekinthető a leggyengébb láncszemnek [82-88]. Emlőmegtartó műtét utáni részleges emlőbesugárzásnál az első lépés a műtéti üreg meghatározása, ill. körberajzolása. A **37. táblázat** összefoglalja azokat a tanulmányokat, melyek a céltérfogat kontúrozásának egyéni eltéréseivel foglalkoznak. Az összes vizsgálat külső besugárzással kezelt betegek adatait dolgozza fel, és tudomásunk szerint a mi tanulmányunk volt az első, amelyben BT-val kezelt APBI-s betegeknél történt a műtéti üreg és a PTV körberajzolás résztvevő egyéntől függő eltéréseinek a meghatározása.

A kontúrok egyezőségének jellemzésére többféle indexet használnak az irodalomban [89]. A leggyakoribb paraméter a konformitási index (CI), melynek több változata is létezik, és mindig a megfelelőt kell használni attól függően, hogy hányan vesznek részt a kontúrozásban. A CI<sub>common</sub> használható két kontúrozó esetében, a CI<sub>gen</sub> pedig olyan összehasonlításoknál, amikor különböző a résztvevők száma a két csoportban. A **26.** táblázatban az összehasonlíthatóság kedvéért többféle indexet is megadtunk a műtéti üreg és a PTV kontúrozására, útmutatók nékül (fázis 1) és útmutatókkal (fázis 2). Mindegyik indexnél megfigyelhető a kontúrok egyezőségének javulása a kontúrozási javaslatok hatására. Ugyanakkor van Mourik munkacsoportja [94]még kontúrozási útmutatók mellett is jelentős

különbségeket tapasztaltak a céltérfogat kontúrozásában. Wong és mtsai. [83] 3D-CRT-vel végzett APBI-nél vizsgálták az útmutatók hatását a szeróma körberajzolásának a pontosságára. Útmutatók nélkül statisztikailag kimutatható különbséget találtak a kontúrozásban képzetlen és képzett orvosok által berajzolt kontúrok között. Ugyanakkor, ezek a különbségek megszűntek miután mindkét csoport azonos javaslatok alapján végezte a körberajzolást.

**37. táblázat:** Részleges emlőbesugárzásnál a céltérfogat-meghatározás egyéni eltéréseivel foglalkozó tanulmányok

Szerző	Kontúro- zók száma	Beteg- szám	Kontúrok	Megjegyzés
Landis <sup>84</sup>	4	33	üreg, PTV	
Wong <sup>83</sup>	4 + 4	5 + 5	szeróma, CTV, PTV	
Petersen <sup>36</sup>	3	30	Szeróma	
Kosztyla <sup>87</sup>	3	21	Szeróma	
Boersma <sup>90</sup>	5	30	GTV, CTV	pre-, posztoperatív CT-k
Ford <sup>91</sup>	1 + 1	12	üreg, PTV	CT és PET/CT
Jolicoeur <sup>92</sup>	3	70	üreg	
Hurkmans <sup>82</sup>	4	10	boost térfogat	4 CT sorozat, változások
Giezen <sup>93</sup>	2 + 2	15	üreg	CT és MRI
Kirby <sup>94</sup>	4	10	üreg	
Kirby <sup>95</sup>	1	30	üreg	hason fekvő
Li <sup>85</sup>	9	3	üreg, PTV	
van Mourik <sup>96</sup>	13	8	üreg, CTV, PTV	
Struikmans <sup>97</sup>	5	18	boost CTV	
Yang <sup>98</sup>	2	19	szeróma	CBCT-k
van der Leij <sup>99</sup>	5	24	üreg, CTV	pre-, posztoperatív CT-k
Guo <sup>88</sup>	5	20	szeróma	4D-CT
Major <sup>34</sup>	9 + 4	5 + 4	üreg, PTV	pre-, postimplant CT-k

Saját vizsgálatunk első részében mi is tanulmányoztuk a szakmai tapasztalatok szerepét a kontúrozások pontosságában. A GEC-ESTRO emlőmunkacsoport mindegyik tagja szakértőnek számít emlő BT-ban, de a tagok két csoportra voltak oszthatók attól függően, hogy az emlőtűzdelést milyen műtéti technika után alkalmazták. Az egyik csoport tagjai az ún. "open cavity", a másik pedig a "closed cavity" műtétek után végeztek emlőtűzdelést. A kontúrozási vizsgálatot olyan betegek CT képein végeztük, akiknél "open cavity" technikával távolították el a daganatot. Eredményeink alapján megállapítottuk, hogy a személyes tapasztalatnak, ill. gyakorlatnak nagy szerepe van a céltérfogat meghatározásának pontosságában, mert a kontúrok közötti egyezés jobb volt azoknál az orvosoknál, akik rendszeresen végeztek kontúrozásokat "open cavity" műtétet követő BT-s kezeléseknél. De nem csak a tapasztalatnak, hanem protokollszerű irányelveknek is fontos szerepük van a céltérfogat pontos körberajzolásában. Landis és mtsai. [84] a műtéti üreg láthatóságának a hatását vizsgálták, és hozzánk hasonlóan megállapították, hogy a jobb láthatóság jelentősen csökkentette a kontúrok közötti egyéni különbségeket.

A GEC-ESTRO emlőrák munkacsoportja által kidolgozott, emlőtűzdeléseknél alkalmazandó céltérfogat-meghatározási és kontúrozási irányelvek alapján várható, hogy növekszik a műtéti üreg körberajzolásának és a PTV létrehozásának a pontossága. Különösen fontosnak tartjuk, hogy az amerikai APBI-s protokollal [74] szemben a mi irányelveinkben a PTV létrehozásánál a különböző irányokban egyénileg figyelembe vesszük a patológiai ép sebészi szél nagyságát (**44. ábra**), amivel biztosítható, hogy minden irányban azonos, 2 cm-es biztonsági zóna kerül az eltávolított daganat köré.



**44. ábra:** Különböző nagyságú biztonsági zónák alkalmazása eltérő irányokban a műtéti üreg (piros) körül a PTV (zöld) létrehozásához

### 6.6 Prosztatatűzdelések szabad és kötött sugárforrásokkal

A szakirodalomban nincs egyértelmű állásfoglalás arról, hogy vajon a szabad (SzS) vagy a kötött sugárforrások (KS) előnyösebbek prosztata brachyterápiánál. A legtöbb tanulmányban a tűzdelés után négy héttel készített posztimplantációs terveket hasonlítják össze. Azonban a védendő szervek dózisviszonyait ezekben nem tárgyalják. Lee és mtsai. [100] 40 beteg adatait feldolgozva javuló V100 értéket kaptak a kötött sugárforrások bevezetése után. Hasonló eredményekről számol be Lin [101] és Fagundes [102], de ők a másnap készített CT vizsgálat alapján értékelték ki a terveket. Spadinger [103] és van Gellekom [104] viszont nem találtak szignifikáns különbségeket a V100 és D90 paraméterekben a kétféle sugárforrás típus használata között. Moerland és mtsai. [105] 389 beteg kezelésével nyert tapasztalataikról számoltak be. Az intraoperatív terveknél a D90-ben nem találtak különbséget a kétféle kezelési technika között. A poszt-implantációs terveknél azonban szignifikánsan nagyobb mértékben csökkent a céltérfogat dózisellátottsága a kötött sugárforrásoknál. Ugyanezen munkacsoport klinikai eredményekről is beszámolt [106].

tünetmentesség (bNED, biochemical no evidence of disease). Ezzel szemben 1500 beteg adatait feldolgozva Herbert és mtsai. [107] nem találtak különbséget a bNED-ben a kétféle technika között. Heysek és mtsai. [108] retrospektív vizsgálatukban 272 beteg adatai alapján kissé jobb D90 értékeket kaptak a szabad sugárforrásoknál. A V100 viszont gyakorlatilag azonos volt a két betegcsoportban és a toxicitás mértékében sem találtak különbséget. Saibishkumar és mtsai. [109] magasabb urethra és rectum dózisokról számoltak be kötött sugárforrásoknál a posztimplantációs tervekben a szabad sugárforrásokhoz képest. Továbbá, mérsékelt akut rektális toxicitás növekedést tapasztaltak a kötött sugárforrásoknál. Ugyanezen munkacsoport egy másik tanulmányban 20-20 beteg posztimplantációs terveit értékelte ki a tűzdelés napján, majd a tűzdelés után 7 és 30 nappal készített CT vizsgálatok alapján [110]. Az aznapi CT-terveknél a V100 és D90 szignifikánsan nagyobb volt a szabad sugárforrásoknál, de a különbségek eltűntek a 7-napos és 30-napos CT tervekben. Reed és mtsai. [111] randomizált vizsgálatában az aznapi CT-tervekben a V100 és D90 azonos volt a két technikánál, a 30 napos CT-tervekben a kötött sugárforrásoknál viszont egy trend volt megfigyelhető mindkét paraméter csökkenésében.

A mi vizsgálatunkban szignifikánsan alacsonyabb dózisokat kaptunk a szabad sugárforrásos technikánál mindkét védendő szervre (**29. táblázat**). A dózishomogenitásban nem találtunk különbséget, de a konformalitás sokkal jobb volt a szabad sugárforrásoknál (COIN: 0,70 vs. 0,63). A V100 viszont a kötött sugárforrásoknál volt nagyobb, de a különbség csak 1% körüli, aminek valószínűleg nincsen klinikai jelentősége. Az irodalmi áttekintésből is látható, hogy egymásnak ellentmondó eredményeket közöltek, és nincsen egyetértés abban, hogy melyik technika jobb. Ennek egyik oka az lehet, hogy a különböző intézetekben más-más tűzdelési módszert, ill. sugárforrás elhelyezési technikát használnak, és ezért közvetlenül nem hasonlíthatók össze az eredmények. Az általunk kapott eredményeket azzal magyarázzuk, hogy a szabad sugárforrásos technikánál a sugárforrások elhelyezésére többféle lehetőség van, mert azok nincsenek egymáshoz rögzítve (**19. ábra**). Erre mutat példát a **45. ábra**, ahol jól megfigyelhető, hogy a szabad sugárforrásokkal megfelelően besugarazhatjuk a prosztata bazális és apikális részét, és ehhez nem kell a középre forrásokat elhelyezni. Ugyanakkor kötött sugárforrásoknál a tű középső részében levő sugárforrások megnövelik az urethra, és kisebb mértékben a rectum dózisát is.



**45. ábra:** Relatív dóziseloszlások sagittalis nézetben szabad (bal oldal), ill. kötött sugárforrások (jobb oldal) használatánál. Az előírt dózis 145 Gy (100%). A prosztatát piros, az urethrát sárga és a rectumot barna kontúr mutatja.

A posztimplantációs terveink elemzése azt mutatta, hogy a beültetés után 4 héttel jelentősen megváltoznak a dozimetriai viszonyok mindkét technikánál. A céltérfogat dózislefedettsége szignifikánsan csökken, de a dózishomogenitás jobb lesz. Ezek az eredmények megegyeznek a szakirodalomban közöltekkel. Abban viszont találunk különbségeket, hogy a változás mértéke melyik technikánál nagyobb mértékű. Moerland és mtsai [104] 389 beteg adatai alapján átlagosan 12%-os D90 csökkenést tapasztaltak a posztimplantációs tervekben. A két technikát külön vizsgálva megállapították, hogy a csökkenés mértéke nagyobb volt a kötött sugárforrásos technikánál. A mi esetünkben viszont a szabad sugárforrásoknál észleltünk nagyobb csökkenést a D90-ben. Ishyijama és mtsai. [112] 160 betegnél végeztek CT-alapú posztimplantációs dozimetriai elemzést és a D90-ben, V100-ban és V150-ben csak néhány százalékos csökkenést tapasztaltak. Ohashi munkacsoportja [113] viszont nem talált szignifikáns különbséget az intraoperatív és a posztimplantációs dozimetriai adatok között. Heysek és mtsai. [108] 272 beteg (159 szabad sugárforrásos és 113 kötött sugárforrásos) intraoperatív és posztimplantációs dozimetriai adatait elemezték, és hozzánk hasonlóan csökkenést tapasztaltak a D90 és V100 értékekben. A csökkenést a D90-re átlagosan 15%-nak, míg a V100-ra 9%-nak találták. Eredményeinkkel összhangban ez a vizsgálat is alacsonyabb mértékű D90 és V100-csökkenést mutatott ki a kötött sugárforrásos technikánál. Marcu és mtsai. [114] KS technikával kezelt 265 betegnél

91

22%-os D90 csökkenést tapasztaltak, ami jól egyezik az általunk kapott 24%-kal. Stone és mtsai. [115] 77 SzS technikával kezelt beteg intraoperatív és posztimplantációs dozimetriai adatainak elemzése során nem találtak jelentős különbséget a paraméterekben. Csökkenést tapasztaltak, de azok mértéke csak néhány százalék volt. Ezért azt a következtetést vonták le, hogy az intraoperatív tervek megfelelően jellemzik a céltérfogat dózislefedettségét.

### 6.7 Prosztatatűzdelések I-125 és Ir-192 sugárforrásokkal

Prosztatadaganatok ellátásában a BT-nak fontos szerepe van. Alacsony aktivitású sugárforrásokkal végzett prosztatűzdeléseknek több évtizedes hagyománya van, és alacsony kockázatú prosztatadaganatoknál ma már standard kezelésnek számít. HDR prosztata BT-t legyakrabban külső besugárzást követő kiegészítő ("boost") dózis leadására alkalmazzák [12,116,117]. Ugyanakkor az első monoterápiás HDR-es kezelést Yoshioka és mtsai. [118,119] már a 90-es évek közepén elvégezték és hosszú távú követési eredményeket is közöltek. Kezdetben több frakcióval történtek a kezelések, majd a frakciószám fokozatos csökkentésével az egy frakciós besugárzások is bevezetésre kerültek. Intézetünkben egy randomizált vizsgálat keretében 2005 óta végzünk ilyen kezeléseket. Az utóbbi években már az egy frakciós egyedüli prosztata HDR BT-ról is jelentek meg klinikai közlemények [120,121]. A kétféle prosztatatűzdelés dozimetriai összehasonlítása nem egyszerű, mert az irodalomban nincsenek széleskörűen elfogadott dózis-térfogat paraméterek. A **38. táblázat** összefoglalja az európai szakmai társaságok által javasolt dózis-térfogat paramétereket és azok korlátait.

	Prostate (CTV)	Urethra	Rectum
LDR <sup>122</sup> ESTRO/EAU/EORTC	V100≥95%	D10 < 150%	$D_{2cm^3} \le 100\%$ (145 Gy)
	D90 > 100%	D30 < 130%	$D_{0.1 cm^3} < 138\%$ (200 Gy)
	V150 ≤ 50%		
HDR <sup>123</sup>			
GEC/ESTRO	V100≥95%	$D_{0.1 \text{cm}^3}^*$	$\mathbf{D}_{2\mathrm{cm3}}^{*}$
	D90 > 100%	$D10^*$	
		D30 <sup>*</sup>	

**38. táblázat:** Európai szakmai társaságok által javasolt dózis-térfogat paraméterek és korlátaik prosztata brachyterápiánál

\*Az abszolút dózisok EQD<sub>2</sub> -ben vannak megadva és tartalmazzák a külső besugárzás dózisait. EQD<sub>2</sub> = 2 Gy frakciódózissal biológialag egyenértékű frakciódózis.

Az Amerikai Brachterápiás Társaság (ABS) LDR-nél csak a posztimplantációs dozimetriára vonatkozó, HDR-nél pedig csak néhány paraméter használatát javasolja [124,125]. A védendő szervekre pedig nincsenek ajánlott paraméterek. Prosztata LDR BT-ról nagyszámú közlemény található az irodalomban, de HDR monoterápiáról csak néhány. Hoskin [120] hasonló elfogadási kritériumokat használ az urethrára, mint mi. Egyszeri 19 Gy dózisnál D10<116% és D30<109%-et, mi pedig ≤120% és ≤110%-ot. Huszonnégy beteg kezelésénél ők mindkét feltételt tudták teljesíteni, mi a D10-et mindig, a D30-at pedig az esetek 48%-ában, de a D30 átlagértéke 111% volt (33. táblázat). A rectumra vonatkozó feltétel nálunk sokkal szigorúbb volt (D<sub>2cm</sub>3≤ 50% vs. <79%). Valószínű, hogy ez az oka annak, hogy csak öt esetben (13%) tudtuk azt teljesíteni. Azonban a D<sub>2cm</sub><sup>3</sup> minden esetben kisebb volt 79%-nál, és a maximum érték is csak 65% volt. A prosztata V150-re, az urethra  $D_{0.1 \text{cm}^3}$ -re és a rectum  $D_{0.1 \text{cm}^3}$ -re kapott értékeink hasonlóak voltak Cendales és mtsai. [126] által közöltekkel (32% vs. 35%, 115% vs.116% és 76% vs. 80%, a megfelelő sorrendben). Kukielka és mtsai. [127] 77 beteg kezeléséről közöltek klinikai eredményeket és dozimetriai adatokat. Eredményeik nagyon hasonlóak az általunk kapottakkal, például a prosztatára V150=32% vs. 32%, a V200=10% vs. 11% és az urethrára D10=113% vs. 114%. Habár HDR-s vizsgálatunkban nem mindig tudtuk teljesíteni a célul kitűzött dozimetriai feltételeket, eredményeink hasonlóak az irodalomban közöltekkel. Ugyanakkor megjegyezzük, hogy

feltételeink közül néhány sokkal szigorúbb volt, mint amit más intézetekben használnak. Továbbá, az eltérések oka az is lehet, hogy a kontúrozási protokollok nem egységesek, és ez befolyásolhatja a térfogati paraméterek értékeit. Különösen a relatív térfogati paraméterek érzékenyek az abszolút térfogat nagyságára.

A 32. táblázat adatai alapján a V100-ban csak 1%-os különbség van a két technika között az LDR javára. A dózishomogenitás és konformalitás tekintetében viszont a HDR technika sokkal jobb (DHI: 0,67 vs. 0,39 és COIN: 0,80 vs. 0,65). Azonban LDR technikánál a négyhetes posztimplantációs tervekben jelentős V100 csökkenést tapasztaltunk (84% vs. 97%), de a DHI 0,38-ról 0,41-re növekedett (**31. táblázat**). Az utóbbi érték azonban még mindig jóval alacsonyabb a HDR-nél kapott 0,67-nél. A konformalitás a négy hét alatt jelentősen romlott, a COIN értéke 0,63-ról 0,57-re változott. Védendő szervekre vonatkozó dozimetriai értékelést mi sem végeztünk a posztimplantációs tervekben. Az intraoperatív tervekben viszont mindkét védendő szervre minden dózis paraméter kisebb volt a HDR technikánál (**34. ábra**). Fentiek alapján kijelenthetjük, hogy a HDR technika dozimetriai szempontból előnyösebb, mint az LDR tűzdelés. Természetesen önmagában ez még nem jelent klinikai előnyt is, mert a nagyon eltérő dózisteljesítmény miatt sugárbiológiailag nagyon különbözik a kétféle kezelési módszer. A klinikai hatékonyság összehasonlításához több beteg bevonása és megfelelő hosszú követési idő szükséges.

## 7. 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 közöltük 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 tűzde-léseknél.

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 BTval 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 dózishomogenitás javulása mellett a céltérfogat dózislefedettsége szignifikánsan csökken az intraoperatív tervekhez képest. A csökkenés mértéke nagyobb a szabad sugárforrásos technikánál.

 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 beültetéses módszerrel. Továbbá, a HDR-es módszerrel jobban kímélhető az urethra és a rectum.

A helyesírás ellenőrzésére az MTA Nyelvtudományi Intézete szabályzatát (http://helyesírás.mta.hu/helyesiras/default/index) használtam.

# 8. 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, <u>Major T</u>, 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, <u>Major T.</u> 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, <u>Major T</u>, 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

<u>Major T</u>, Niehoff P, Kovács Gy, Fodor J, Polgár Cs. Dosimetric comparisons between high dose rate interstitial and MammoSite<sup>TM</sup> balloon brachytherapy for breast cancer. Radiother Oncol 79:321-328, 2006 IF 3,97

Fröhlich G, Ágoston P, Lövey J, Somogyi A, Fodor J, <u>Major T</u>. Prosztatadaganatok nagy dózisteljesítményű brachyterápiás "boost" kezelésének dozimetriai értékelése. Magy Onkol 51:31-38, 2007 IF 0

Ágoston P, <u>Major T,</u> Somogyi A, Baricza K, Szász K, Lövey J, Németh Gy, Kásler M, Fodor J. Prosztata HDR brachyterápia. Technika és indikációk. Uroonkológia 3:25-31, 2007 IF 0

Polgár Cs, <u>Major T.</u> Current status and perspectives of brachytherapy for breast cancer. Int J Clin Oncol 14:7-24, 2009 IF 1,508

<u>Major T</u> , Fröhlich G, Lövey K, Fodor J, Polgár Cs. Dosimetric experie partial breast irradiation using image-guided interstitial brachytherapy. Radiother Oncol 90:48-55, 2009	ence with accelerated IF 4,343		
Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, Kovács G, Polo A, Lyczek J, Hild Guinot JL, Guedea F, Johansson B, Ott OJ, <u>Major T</u> , and Strnad V. o ESTRO Breast Cancer Working Group. Patient selection for accel irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: Recommendati Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology ESTRO) Breast Cancer Working Group based on clinical evidence (2009 Radiother Oncol 94:264-73, 2010	lebrandt G, Niehoff P, n behalf of the GEC- lerated partial breast ons of the Groupe and Oncology (GEC- 9). IF 4,337		
Fröhlich G, Ágoston, P Lövey J, Polgár Cs, <u>Major T.</u> The effect of n quality of high-dose-rate prostate brachytherapy implants. Pathol Oncol Res 16:593-599, 2010	needle number on the IF 1,483		
Fröhlich G, Ágoston P, Lövey J, Somogyi A, Fodor J, Polgár Cs, <u>N</u> evaluation of high-dose-rate interstitial brachytherapy boost treatments cancer.	<u>Major T</u> . Dosimetric for localized prostate		
Strahlenther Onkol 186:388-95, 2010	IF 3,567		
<u>Major T</u> , 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, <u>Major T</u> , Fröhlich G, Baricza K, Szabó Z, Lövey Z, Varjas Polgár Cs. Permanens implantációs prosztata-brachyterápia korai prosztatarák kezelésére.	G, Kásler M, Fodor J, i, szervre lokalizált		
Magy Onkol 55:170-177, 2011	IF 0		
Ágoston P, <u>Major T</u> , Fröhlich G, Szabó Z, Lövey J, Fodor J, Káaler M, dose escalation with single-fraction high-dose-rate brachytherapy localized intermediate and high-risk prostate cancer: 5-year outcor consecutively treated patients.	, Polgár Cs. Moderate boost for clinically me of the first 100		
Ágoston P, <u>Major T</u> , Fröhlich G, Szabó Z, Lövey J, Fodor J, Káaler M, dose escalation with single-fraction high-dose-rate brachytherapy localized intermediate and high-risk prostate cancer: 5-year outcon consecutively treated patients. Brachytherapy 10:376-384, 2011	, Polgár Cs. Moderate boost for clinically me of the first 100 IF 1,466		
Ágoston P, <u>Major T</u> , Fröhlich G, Szabó Z, Lövey J, Fodor J, Káaler M, dose escalation with single-fraction high-dose-rate brachytherapy localized intermediate and high-risk prostate cancer: 5-year outcor consecutively treated patients. Brachytherapy 10:376-384, 2011 <u>Major T</u> , Fröhlich G, Polgár Cs. Assessment of dose homogeneity in breast brachytherapy with special respect to ICRU recommendations.	, Polgár Cs. Moderate boost for clinically me of the first 100 IF 1,466 conformal interstitial		

Bodács I, Polgár Cs, <u>Major T.</u> Konformális külső részleges emlőbesugárzás dozimetriai összehasonlítása a teljesemlő-besugárzással és a parciális emlő-brachyterápiával. Magy Onkol 58:108-115, 2014 IF 0 Saját dolgozatok jegyzéke

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, Mózsa 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, <u>Major T</u>, 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, <u>Major T</u>, Herein A, Peppa 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

Herein A, Agoston P, Szabó Z, Jorgo K, Markgruber B, Pesznyák Cs, Polgár Cs, <u>Major T.</u> Intraoperatív és posztimplantációs dozimetria összehasonlítása permanens implantációs prosztata-brachyterápiával kezelt betegeknél. Magy Onkol 59:148-153, 2015 IF 0

Peppa V, Pappas EP, Karaiskos P, <u>Major T</u>, 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

<u>Major T</u>, 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

IF 1,763

<u>Major T</u>, Stelczer G, Pesznyák Cs, Mészáros N, Polgár Cs. Multicatheter interstitial brachythe-rapy 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

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 breastcancer – from Paris system to anatomy-based inverse planning.J Contemp Brachyther 9:89-98, 2017IF 1,496 (2016)

Hepel JT, Arthur D, Shaitelman S, Polgár Cs, Todor D, Zoberi I, Kamrava M, <u>Major T</u>, 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:63,657Fenti közlemények független hivatkozásainak száma:419

IF 4,328 (2016)

11, 4,328 (2010

# 9. Az értekezés alapjául szolgáló könyvfejezetek jegyzéke

Polgár C, <u>Major T</u>, Strnad V, Niehoff P, Ott O, Kovács Gy. An Overview of European Clinical Trials of Accelerated Partial Breast Irradiation. pp. 227-245. In. Accelerated Partial Breast Irradiation. Techniques and Clinical Implementation. 277 p., Eds. Wazer D., Arthur D., Vicini F. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2006.

Polgár C, <u>Major T.</u> Target volume definition after open-cavity surgery: clinical considerations. pp. 47-52. és

Polgár C, <u>Major T.</u> CT-based implant technique after open-cavity surgery: European policy. pp. 71-75. és

<u>Major T</u>, Lotter M. Phyiscal aspects: dosimetry, planning and documentation. pp. 91-106. In. Partial Breast Irradiation using Multicatheter Brachytherapy. 156 p., Eds. Strnad V, Ott OJ, W. Zuckschwerdt Verlag, München Wien New York, 2006.

Polgár C, <u>Major T</u>, Strnad V, Niehoff P, Ott OJ, Lövey K, Kovács G. An Overview of European Clinical Trials of APBI. pp. 151-172. In: Wazer DE, Arthur DW, Vicini FA (eds.) Accelerated partial breast irradiation: techniques and clinical implementation. 2nd edition, 436 p. Berlin; Heidelberg: Springer Verlag, 2009.

Polgár Cs, <u>Major T.</u> Interstitial Breast Brachytherapy (Chapter 11) pp. 145-167. In: Montemaggi P, Trombetta M, Brady LW (szerk.) Brachytherapy: An International Perspective. 335 p. Cham (Svájc): Springer International Publishing, 2016.

# 10. Irodalomjegyzék

- 1. AAPM Report No. 41: Remote afterloading technology, AAPM TG 41, American Institute of Physics, Inc, New York, 1993.
- 2. Nickers P, Kunkler I, Scalliet P. Modern brachytherapy: Current state and future prospects. Review Eur J Cancer 33:1747-1751, 1997
- 3. Martel MK, Narayana V. Brachytherapy for the next century: Use of image-based treatment planning. Radiat Res 150:S178-S188, 1998
- 4. Major T, Polgár Cs, Mangel L, és mtsai. CT-képeken alapuló konformális brachyterápiás besugárzástervezés. Magy Onkol 44:109-115, 2000
- Kisfaludy Pál. Az emlőrák sugárgyógymódja. 170-181. old., In: A rák felismerése és kezelése, 216 oldal, Novák Rudolf és Társa Tudományos Könyvkiadóvállalat, Budapest, 1940
- 6. Mayer Á, Polgár I, Németh Gy, és mtsai. Rosszindulatú emlődaganatok konzervatív sebészi kezelést követő nagy aktivitású szövetközi afterload sugárkezelése. Magyar Onkológia 35:82-86, 1991
- 7. Bridier A, Dutreix A. Recent developments in brachytherapy dosimetry. In: Changes in brachytherapy, Eds. Rotte K, Kiffer J, Verlag DE, Wachholz KG, Nürnberg, 1989. 15-25. old
- 8. Polgár C, Major T, Fodor J, et al. Accelerated partial-breast irradiation using high-doserate interstitial brachytherapy: 12-year update of a prospective clinical study. Radiother Oncol 94:274–279, 2010
- 9. Polgár Cs, Fodor J, Major T. et al. Breast conserving therapy with partial or whole breast irradiation: Ten-year results of the Budapest randomized trial. Radiother Oncol 108:197-202, 2013
- 10. Polgár Cs, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 18:259-268, 2017
- 11. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ

carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 387:229-238, 2016

- 12. Ágoston P, Major T, Fröhlich G, et al. 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
- Ágoston P, Major T, Fröhlich G, és mtsai. Permanens implantációs prosztatabrachyterápia korai, szervre lokalizált prosztatarák kezelésére. Magy Onkol 55:170-177, 2011
- 14. Pierquin B, Dutreix A, Paine CH, et al. The Paris system in interstitial radiation therapy. Acta Radiol Oncol 17:33–48, 1978
- 15. van der Laarse R. The stepping source dosimetry system as an extension of the Paris system. In: Mould RF, Battermann JJ, Martinez AA, et al., eds. Brachytherapy from radium to optimization. Veenendaal: Nucletron International, 1994:319–30.
- 16. Major T, Polgár Cs, Fodor J, et al. 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
- 17. Major T, Polgár Cs, Fodor J, et al. 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
- 18. Major T, Fodor J, Takácsi-Nagy Z, et al. 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
- 19. ICRU. Dose and volume specification for reporting interstitial therapy, ICRU Report 58. Bethesda, USA: ICRU, 1997.
- 20. 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
- Edmundson GK, Vicini FA, Chen PY, et al. Dosimetric characteristics of the MammoSite RTS, a new breast brachytherapy applicator. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52: 1132-1139, 2002
- 22. Dowlatshahi K, Snider HC, Gittleman MA, et al. Early experience with balloon brachytherapy for breast cancer. Arch Surg 139:603–608, 2004

- 23. Major T, Niehoff P, Kovács Gy, et al. Dosimetric comparisons between high dose rate interstitial and MammoSite<sup>TM</sup> balloon brachytherapy for breast cancer. Radiother Oncol 79:321-328, 2006
- 24. Niehoff P, Ballardini B, Polgar C, et al. Early European experience with the MammoSite radiation therapy system for partial breast brachytherapy following breast conservation operation in low-risk breast cancer. Breast 15:319-325, 2006
- 25. Strnad V, Polgár C. Phase III Multicenter Trial: Interstitial brachytherapy alone versus external beam radiation therapy after breast conserving surgery for low risk invasive carcinoma and low risk duct carcinoma in situ (DCIS) of the female breast. Study Protocol, European Brachytherapy Breast Cancer GEC-ESTRO Working Group, 2004; letölthető: http://www.apbi.uni-erlangen.de/outline/outline.html, hozzáférés 2017. július 10.
- 26. Major T, Polgár Cs, Lövey K, et al. Dosimetric characteristics of accelerated partial breast irradiation with CT image-based multicatheter interstitial brachytherapy: A single institution's experience. Brachytherapy 10:421-426, 2011
- 27. Mózsa E, Polgár Cs, Fröhlich G, és mtsai. Akcelerált parciális konformális külső emlőbesugárzás emlőmegtartó műtét után fázis II prospektív klinikai vizsgálat előzetes eredményei. Magy Onkol 56:235-241, 2012
- 28. 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
- 29. Major T, Stelczer G, Pesznyák Cs, et al. 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
- 30. Polgár C, van Limbergen E, Pötter R, et al. 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
- 31. Major T, Gutiérrez C, Guix B, et al. 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

- 32. 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
- 33. Karabis A, Giannouli S, Baltas D. HIPO: A hybrid inverse treatment planning optimization algorithm in HDR brachytherapy. Radiother Oncol 76: S29, 2005
- 34. Major T, Gutiérrez C, Guix B, et al. Interobserver variations of target volume delineation in multi-catheter partial breast brachytherapy after open cavity surgery. Brachytherapy 14:925-932, 2015
- 35. Kouwenhoven E, Giezen M, Struikmans H. Measuring the similarity of target volume delineations independent of the number of observers. Phys Med Biol 54:2863-2873, 2009
- 36. Petersen RP, Truong PT, Kader HA, et al. Target volume delineation for partial breast radiotherapy planning: clinical characteristics associated with low interobserver concordance. Int J Radiat Oncol Biol Phys 69:41-48, 2007
- 37. Strnad V, Hannoun-Levi JM, Guinot JL, et al. 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
- Major T, Agoston P, Fröhlich G, et al. Loose versus stranded seeds in permanent prostate brachytherapy: Dosimetric comparison of intraoperative plans. Phys Med 30:909-913, 2014
- Herein A, Agoston P, Szabó Z, és mtsai. Intraoperatív és posztimplantációs dozimetria összehasonlítása permanens implantációs prosztata-brachyterápiával kezelt betegeknél. Magy Onkol 59:148-153, 2015
- 40. Major T, Polgar C, Jorgo K, et al. 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
- 41. Lessard E, Pouliot J. Inverse planning anatomy-based dose optimization for HDRbrachytherapy of the prostate using fast simulated annealing algorithm and dedicated objective function. Med Phys 28:773-779, 2001

- 42. Perera F, Chisela F, Engel J, et al. Method of localization and implantation of the lumpectomy site for high dose rate brachytherapy after conservative surgery for T1 and T2 breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 31:959–65, 1995
- 43. Anacak Y, Esassolak M, Aydin A, et al. Effect of geometrical optimization on the treatment volumes and the dose homogeneity of biplane interstitial brachytherapy implants. Radiother Oncol 45:71-76, 1997
- 44. Kolkman-Deurloo IKK, Visser AG, Niel CGJH, et al. Optimization of interstitial volume implants. Radiother Oncol 31:229-239, 1994
- 45. Baltas D, Kolotas C, Geramani K, et al. A conformal index (COIN) to evaluate implant quality and dose specification in brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 40:515-524, 1998
- 46. Vicini FA, Jaffray DA, Horwitz EM, et al. Implementation of 3D-virtual brachytherapy in the management of breast cancer: a description of a new method of interstitial brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 40:629-635, 1998
- 47. Vicini FA, Kestin LL, Edmundson GK, et al. Dose-volume analysis for quality assurance of interstitial brachytherapy for breast cancer. Int J Radiat OncolBiol Phys 45:803-810, 1999
- 48. Kestin LL, Jaffray DA, Edmundson GK, et al. Improving the dosimetric coverage of interstitial high-dose-rate breast implants. Int J Radiat Oncol Biol Phys 46:35-43, 2000
- 49. Das RK, Patel R, Shah H, et al. 3D CT-based high-dose-rate breast brachytherapy implants: treatment planning and quality assurance. Int J Radiat Oncol Biol Phys 59:1224-1228, 2004
- 50. Pieters BR, Saarnak AE, Steggerda MJ, et al. A method to improve the dose distribution of interstitial breast implants using geometrically optimized stepping source techniques and dose normalization. Radiother Oncol 58:63-70, 2001
- 51. van't Riet A, Mak ACA, Moerland MA, et al. A conformation number to quantify the degree of conformality in brachytherapy and external beam irradiation: application to the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 37:731–736, 1997
- 52. Kolotas C, Baltas D, Zamboglou N. CT-based interstitial HDR brachytherapy. Strahlenther Onkol 175:419-427, 1999

- 53. Keisch M, Vicini F, Kuske RR, et al. Initial clinical experience with the MammoSite breast brachytherapy applicator in women with early-stage breast cancer treated with breast conserving therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 55:289-293, 2003
- 54. Kim Y, Johnson M, Trombetta MG, et al. Investigation of interfraction variations of MammoSite balloon applicator in high-dose-rate brachytherapy of partial breast irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 71:305-313, 2008
- 55. Kirk M, Hsi WC, Dickler A, et al. Surface optimization technique for MammoSite breast brachytherapy applicator. Int J Radiat Oncol Biol Phys 62:366-672, 2005
- 56. Dickler A, Kirk M, Choo J, et al. Treatment volume and dose optimization of MammoSite breast brachytherapy applicator. Int J Radiat Oncol Biol Phys 59:469-474, 2004
- 57. Shah NM, Tenenholz T, Arthur D, et al. MammoSite and interstitial brachytherapy for accelerated partial breast irradiation. Cancer 101:727-734, 2004
- 58. Weed DW, Edmundson GK, Vicini FA, et al. Accelerated partial breast irradiation: A dosimetric comparison of three different techniques. Brachytherapy 4:121-129, 2005
- 59. Khan AJ, Kirk MC, Mehta PS, et al. A dosimetric comparison of three-dimensional conformal, intensity-modulated radiation therapy, and MammoSite partial-breast irradiation. Brachytherapy 5:183-188, 2006
- 60. Harper JL, Jenrette JM, Vanek KN, et al. Acute complications of MammoSite brachytherapy: a single institution's initial clinical experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 61:169-74, 2005
- 61. Mészáros N, Major T, Stelczer G, et al. Implementation of image-guided intensitymodulated accelerated partial breast irradiation. Strahlenther Onkol 193:70-79, 2017
- Rusthoven KE, Carter DL, Howell K, et al. Accelerated partial-breast intensitymodulated radiotherapy results in improved dose distribution when compared with threedimensional treatment-planning techniques. Int J Radiat Oncol Biol Phys 70:296-302, 2008
- 63. Moon SH, Shin KH, Kim TH, et al. Dosimetric comparison of four different external beam partial breast irradiation techniques: Three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, helical tomotherapy, and proton beam therapy. Radiother Oncol 9:66–73, 2009
- 64. Anbumani S, Palled SR, Prabhakara GS, et al. Accelerated partial breast irradiation using external beam radiotherapy-A feasibility study based on dosimetric analysis. Rep Pract Onc Radiother 7:200-206, 2012
- 65. Qiu JJ, Chang Z, Horton JK, et al. Dosimetric omparison of 3D conformal, IMRT, and V-MAT techniques for accelerated partial-breast irradiation (APBI). Med Dosim 39:152-158, 2014
- 66. Rana Z, Nasr NM, Ji H, et al. Comparative dosimetric findings using accelerated partial breast irradiation across five catheter subtypes. Radiat Oncol 10:160, 2015
- 67. Charaghvandi RK, den Hartogh MD, van Ommen ALN, et al. MRI-guided single fraction ablative radiotherapy for early-stage breast cancer: a brachytherapy versus volumetric modulated arc therapy dosimetry study. Radiother Oncol 117: 477-482, 2015
- 68. Lettmaier S, Kreppner S, Lotter M, et al. Radiation exposure of the heart, lung and skin by radiation therapy for breast cancer: a dosimetric comparison between partial breast irradiation using multicatheter brachytherapy and whole breast teletherapy. Radiother Oncol 100:189-194, 2011
- 69. Hilts M, Halperin H, Morton D, et al. Skin dose in breast brachytherapy: defining a robust metric. Brachytherapy 14:970-978, 2015
- 70. Al-Rahbi ZS, Ravichandran R, Binukumar JP, et al. A dosimetric comparison of radiotherapy techniques in the treatment of carcinoma of breast. J Cancer Ther 4:10-17, 2013
- 71. Gifford KA, Pacha O, Hebert AA, et al. A new paradigm for calculating skin dose. Brachytherapy 12:114-119, 2013
- 72. Ott OJ, Lotter M, Sauer R, et al. Accelerated partial-breast irradiation with interstitial implants: the clinical relevance of the calculation of skin doses. Strahlenther Onkol 183:426–431, 2007
- 73. Shah C, Vicini F, Wazer DE, et al. The American Brachytherapy Society consensus statement for accelerated partial breast irradiation. Brachytherapy 12:267-277, 2013
- 74. Hepel JT, Arthur D, Shaitelman S, et al. American Brachytherapy Society consensus report for accelerated partial breast irradiation using interstitial multicatheter brachytherapy. Brachytherapy 16:919-928, 2017

- 75. Zourari K, Major T, Herein A, et al. A retrospective dosimetric comparison of TG43 and a commercially available MBDCA for an APBI brachytherapy patient cohort. Phys Med 31:669-676, 2015
- 76. Peppa V, Pappas EP, Karaiskos P, et al. Dosimetric and radiobiological comparison of TG-43 and Monte Carlo calculations in 192Ir breast brachytherapy applications. Phys Med 32:1245-1251, 2016
- 77. Panettieri V, Barsoum P, Westermark M, et al. AAA and PBC calculation accuracy in the surface build-up region in tangential beam treatments. Phantom and breast case study with the Monte Carlo code PENELOPE. Radiother Oncol 93:94-101, 2009
- 78. Wu S, He Z, Guo J, et al. Dosimetric comparison of normal structures associated with accelerated partial breast irradiation and whole breast irradiation delivered by intensity modulated radiotherapy for early breast cancer after breast conserving surgery. Clin Transl Oncol 16:69-76, 2014
- 79. Lara TRM, Fleury E, Mashouf S, et al. Measurement of mean cardiac dose for various breast irradiation techniques and corresponding risk of major cardiovascular event. Front Oncol 4:284, 2014
- 80. Brashears JH, Dragun AE, Jenrette JM. Late chest wall toxicity after MammoSite<sup>®</sup> breast brachytherapy. Brachytherapy 8:19-25, 2009
- Cuttino LW, Todor D, Rosu M, et al. Skin and chest wall dose with multicatheter and MammoSite breast brachytherapy: implications for late toxicity. Brachytherapy 8:223-226, 2009
- 82. Hurkmans CW, Borger JH, Pieters BR, et al. Variability in target volume delineation on CT scans of the breast. Int J Radiat Oncol Biol Phys 50:1366-1372, 2001
- 83. Wong EK, Truong PT, Kader HA, et al. Consistency in seroma contouring for partial breast radiotherapy: impact of guidelines. Int J Radiat Oncol Biol Phys 66:372-376, 2006
- Landis DM, Luo WL, Song J, et al. Variability among breast radiation oncologists in delineation of the postsurgical lumpectomy cavity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 67:1299-1308, 2007
- Li XA, Tai A, Arthur DW, et al. Variability of target and normal structure delineation for breast cancer radiotherapy: an RTOG Multi-Institutional and Multiobserver Study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 73:944-951, 2009

- 86. Pena PC, Kirova YM, Campana F, et al. Anatomical, clinical and radiological delineation of target volumes in breast cancer radiotherapy planning: individual variability, questions and answers. Brit J Radiol 82:595-599, 2009
- 87. Kosztyla R, Olson R, Carolan H, et al. Evaluation of dosimetric consequences of seroma contour variability in accelerated partial breast irradiation using a constructed representative seroma contour. Int J Radiat Oncol Biol Phys 84:527-532, 2012
- 88. Guo B, Li J, Wang W, et al. Interobserver variability in the delineation of the tumor bed using seroma and surgical slips based on 4DCT scan for external-beam partial breast irradiation. Rad Oncol 10:66, 2015
- 89. Jameson MG, Holloway LC, Vial PJ, et al. A review of methods of analysis in contouring studies for radiation oncology. J Med Imag Radiat Oncol 54:401-410, 2010
- 90. Boersma LJ, Janssen T, Elkhuizen PHM, et al. Reducing interobserver variation of boost-CTV delineation in breast conserving radiation therapy using a pre-operative CT and delineation guidelines. Radiother Oncol 103:178-182, 2012
- Ford EC, Lavely WC, Frassica DA, et al. Comparison of FDGPET/CT and CT for delineation of lumpectomy cavity for partial breast irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 71:595-602, 2008
- 92. Jolicoeur M, Racine ML, Trop I, et al. Localization of the surgical bed using supine magnetic resonance and computed tomography scan fusion for planification of breast interstitial brachytherapy. Radiother Oncol 100:480-484, 2011
- 93. Giezen M, Kouwenhoven E, Scholten AN, et al. MRI- versus CT-based volume delineation of lumpectomy cavity in supine position in breast-conserving therapy: an exploratory study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 82:1332-1340, 2012
- 94. Kirby A, Jena R, Harris EJ, et al. Tumour bed delineation for partial breast/breast boost radiotherapy: what is the optimal number of implanted markers? Radiother Oncol 106:231-235, 2013
- 95. Kirby A, Yarnolds JR, Evans PM, et al. Tumor bed delineation for partial breast and breast boost radiotherapy planned in the prone position: what does MRI add to X-ray CT localization of titanium clips placed in the excision cavity wall? Int J Radiat Oncol Biol Phys 74:1276-1282, 2009
- 96. van Mourik AM, Elkhuizen PHM, Minkema D, et al. Multiinstitutional study on target volume delineation variation in breast radiotherapy in the presence of guidelines. Radiother Oncol 94:286-291, 2010

- 97. Struikmans H, Wárlám-Rodenhuis C, Stam T, et al. Interobserver variability of clinical target volume delineation of glandular breast tissue and of boost volume in tangential breast irradiation. Radiother Oncol 76:293-299, 2005
- 98. Yang TJ, Tao R, Elkhuizen PHM, et al. Tumor bed delineation for external beam accelerated partial breast irradiation: a systematic review. Radiother Oncol 108:181-189, 2013
- 99. van der Leij F, Elkhuizen PHM, Janssen TM, et al. Target volume delineation in external beam partial breast irradiation: less interobserver variation with preoperative- compared to postoperative delineation. Radiother Oncol 110:467-470, 2014
- 100.Lee WR, deGuzman AF, Tomlinson SK, et al. Radioactive sources embedded in suture are associated with improved postimplant dosimetry in men treated with prostate brachytherapy. Radiother Oncol 65:123-127, 2002
- 101.Lin K, Lee SP, Cho JS, et al. Improvements in prostate brachytherapy dosimetry due to seed stranding. Brachytherapy 6:44-48, 2007
- 102.Fagundes HM, Keys RJ, Wojcik MF, et al. Transperineal TRUS-guided prostate brachytherapy using loose seeds versus RAPIDStrand: a dosimetric analysis. Brachytherapy 3:136-140, 2004
- 103.Spadinger I, Hilts M, Keyes M, et al. Prostate brachytherapy postimplant dosimetry: a comparison of suture-embedded and loose seed implants. Brachytherapy 5:165-173, 2006
- 104.van Gellekom MPR, Moerland MA, Wijrdeman HK, et al. Quality of permanent implants using automated delivery with seedSelectronTM versus manual insertion of RAPID Strands. Radiother Oncol 73:49-56, 2004
- 105.Moerland MA, van Deursen MJ, Elias SG, et al. Decline of dose coverage between intraoperative planning and post implant dosimetry for I-125 permanent prostate brachytherapy: comparison between loose and stranded seed implants. Radiother Oncol 91:202-206, 2009
- 106.Hinnen KA, Moerland MA, Battermann JJ, et al. Loose seeds versus stranded seeds in I-125 prostate brachytherapy: differences in clinical outcome. Radiother Oncol 96:30-33,2010
- 107.Herbert C, Morris WJ, Hamm J, et al. The effect of loose vs. stranded seeds on biochemical no evidence of disease in patients with carcinoma of the prostate treated with iodine-125 brachytherapy. Brachytherapy 6:442-448, 2011

- 108.Heysek R, Gwede C, Torres-Roca J, et al. A dosimetric analysis of unstranded seeds versus customized stranded seeds in transperineal interstitial permanent prostate seed brachytherapy. Brachytherapy 5:244-250, 2006
- 109.Saibishkumar EP, Borg J, Yeung I, et al. Loose seeds vs. stranded seeds: a comparison of critical organ dosimetry and acute toxicity in (125)I permanent implant for low-risk prostate cancer. Brachytherapy 7:200-205, 2008
- 110.Saibishkumar EP, Borg J, Yeung I, et al. Sequential comparison of seed loss and prostate dosimetry of stranded seeds with loose seeds in 125I permanent implant for low-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 73:61-68, 2009
- 111.Reed DR, Wallner KE, Merrick GS, et al. A prospective randomized comparison of stranded vs. loose 125I seeds for prostate brachytherapy. Brachytherapy 6:129-134, 2007
- 112.Ishiyama H, Nakamura R, Satoh T, et al. Differences between intraoperative ultrasoundbased dosimetry and postoperative computed tomography-based dosimetry for permanent interstitial prostate brachytherapy. Brachytherapy 9:219-223, 2010
- 113.Ohashi T, Yorozu A, Toya K, et al. Comparison of intraoperative ultrasound with postimplant computed tomography-dosimetric values at day 1 and day 30 after prostate brachytherapy. Brachytherapy 6:246-253, 2007
- 114.Marcu L, Lawson J, Rutten T, et al. Quality indicators and technique for analyzing permanent I-125 prostate seed implants: Seven years postimplant dosimetry evaluation. Med Phys 39:4123-4131, 2012
- 115.Stone N, Hong S, Lo Y, et al. Comparison of intraoperative dosimetric implant representation with postimplant dosimetry in patients receiving prostate brachytherapy. Brachytherapy 2:17-25, 2003
- 116.Lauche O, Delouya G, Taussky D, et al. Single-fraction high-doserate brachytherapy using real-time transrectal ultrasound based planning in combination with external beam radiotherapy for prostate cancer: Dosimetrics and early clinical results. J Contemp Brachytherapy 8:104-109, 2016
- 117.Zaorsky NG, Doyle LA, Yamoah K, et al. High dose rate brachytherapy boost for prostate cancer: A systematic review. Cancer Treat Rev 40:414-425, 2014
- 118.Yoshioka Y, Nose T, Yoshida K, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer: Treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48:675-681, 2000

- 119. Yoshioka Y, Suzuki O, Isohashi F, et al. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for intermediate- and high-risk prostate cancer: Clinical results for a median 8-year follow-up. Int J Radiat Oncol Biol Phys 94:675-682, 2016
- 120.Hoskin P, Rojas A, Ostler P, et al. High-dose-rate brachytherapy alone given as two or one fraction to patients for locally advanced prostate cancer: Acute toxicity. Radiother Oncol 110:268-271, 2014
- 121.Prada PJ, Cardenal J, Blanco AG, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy in one fraction for the treatment of favorable stage prostate cancer: Toxicity and long-term biochemical results. Radiother Oncol 119:411-416, 2016
- 122.Salembier C, Lavagnini P, Nickers P, et al. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: A supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. Radiother Oncol 83:3-10, 2007
- 123.Hoskin PJ, Colombo A, Henry A, et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: an update. Radiother Oncol 107:325-332, 2013
- 124.Davis BJ, Horwitz EM, Lee WR, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. Brachytherapy 11:6-19, 2012
- 125.Yamada Y, Rogers L, Demanes DJ, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy. Brachytherapy 11:20-32, 2012
- 126.Cendales R, Alwers E, Cifuentes J, et al. High-dose-rate brachytherapy delivered in two fractions as monotherapy for low-risk prostate cancer. J Contemp Brachytherapy 7:10-16, 2015
- 127.Kukielka AM, Dabrowski T, Walasek T, et al. High-dose-rate brachytherapy as a monotherapy for prostate cancerdSingle-institution results of the extreme fractionation regimen. Brachytherapy 14:359-365, 2015

## 11. Összefoglalás

Az utóbbi évtized klinikai eredményei alapján korai stádiumú emlődaganatoknál szelektált betegcsoportban elfogadottá vált a részleges emlőbesugárzás. Ennek egyik formája a brachyterápiás tűzdelés, melyet leggyakrabban léptető sugárforrásos HDR afterloading technikával végeznek. Ez a módszer dozimetriai szemponból sok új lehetőséget nyújt, különösen a dóziseloszlások konformalitása és homogenitása, valamint a céltérfogat körüli normálszövetek és védendő szervek dózisai tekintetében. Ezért választottam doktori értekezésem témájának a brachyterápiás tűzdelések dozimetriai vizsgálatát.

Tudományos munkám kezdetén a dóziseloszlások konformalitásának maximalizálásához meghatároztam az optimális aktív besugárzási hosszakat és megállapítottam, hogy azok a tűzdelési geomteriától és az optimalizálás módjától is függnek. Az eredményeket felhasználva négyféle optimalizálási módszert hasonlítottam össze, és megállapítottam, hogy a hagyományos Párizs-i dozimetriai rendszerrel homogén, de nem elegendően konformális dóziseloszlások hozhatók létre (DNR=0,25; COIN=0,34). Bemutattam, hogy a CT-alapú 3D-s brachyterápiás tervezéseknél az ICRU által javasolt dózishomogenitási paraméterek nem jellemzik megfelelően a térbeli dóziseloszlásokat és helyettük DVH alapú dózis-térfogat paramétereket kell használni. Dozimetriailag igazoltam, hogy optimalizálási módszerekkel javítható a dóziseloszlások minősége, de a rossz tűzdelési geometriát nem lehet velük teljesen kompenzálni. Klinikailag minden szempontból elfogadható emlőtűzdelések csak két CT vizsgálat (tűzdelés előtti és utáni) alkalmazásával érhetők el. Adatokkal igazoltam, hogy ebben az esetben átlagosan a céltérfogat 92%-a kapja meg az előírt dózist, miközben a dózishomogenitára jellemző DNR értéke 0,32. Dóziseloszlások összehasonlításával bemutattam, hogy inverz optimalizálással ezek a dozimetriai paraméterek úgy javíthatók, hogy közben a védendő szervek dózisa csökken. Az emlőtűzdelés és külső besugárzás dozimetriai összehasonlításával megállapítottam, hogy a céltérfogat megfelelő besugárzása mellett a tűzdelésekkel jobban kímélhetők a védendő szervek. A brachyterápia és az IMRT összehasonlításakor az alábbi eredményeket kaptam: azonos oldali emlő V90 = 3,6% vs. 4,8%, azonos oldali tüdőre  $D_{1cm^3} = 39,0\%$  vs. 54,3%, bőrre  $D_{1cm^3} = 60,2\%$  vs. 87,8%, bordákra  $D_{1cm^3}$ = 45,6% vs. 69,3%. Kvalitatív és kvantitatív módszerekkel bemutattam a céltérfogatmeghatározás pontatlanságát részleges emlőbesugárzásnál, majd vezetésemmel európai ajánlásokat dolgoztunk ki a kontúrozások egységesítése céljából. Emlődaganatok brachyterápiájánál megvizsgáltam a ballon applikátorral történő kezelések dozimetriai

tulajdonságait. Megállapítottam, hogy a gömbhéjszerű céltérfogat miatt a daganat körüli ép sebészi szél nagysága a különböző irányokban nem vehető figyelembe ballon applikátoros beugárzásoknál, valamint bemutattam, hogy a bőr és tüdő maximális dózisa nagyobb, mint a szövetközi tűzdeléseknél (bőr: 97% vs. 45%, tüdő: 66% vs. 54%).

Kis kockázatú prosztatadaganatok kezelésénél a permanens izotópbeültetéses technika ma már standard kezelésnek számít, de a monoterápiás HDR technikát csak klinikai vizsgálatok keretében végzik. Dózistervek elemzésével megállapítottam, hogy a kötött sugárforrásokkal szemben szabad sugárforrásokkal konformálisabb dóziseloszlások hozhatók létre, és kisebbek a védendő szervek dózisa (COIN: 0,70 vs. 0,63; urethra D10: 124,5% vs. 135,3%; rectum D<sub>2cm</sub>3 81,5 Gy vs. 98,2 Gy). Az izotópbeültetés után négy héttel készített CT/MR alapú posztimplantációs tervek elemzésével megállapítottam, hogy az intraoperatív tervekhez képest a céltérfogat dózisellátottsága romlik, de a dóziseloszlások homogénebbek lesznek. Adataink alapján a változások mértéke szabad sugárforrásoknál kisebb volt. Randomizált vizsgálatba bevont betegek adatai alapján megállapítottam, hogy prosztatatűzdelésnél HDR technikával homogénebb és konformálisabb dóziseloszlások hozhatók létre, mint az izotópbeültetéses LDR módszerrel, továbbá a védenedő szervek is jobban kímélhetők.

## 12. 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.