# MULTISZEGMENTÁLT KONFORMÁLIS EMLŐBESUGÁRZÁS

**Ph. D. értekezés**

UNIVERSITAS SCIENTIARUM SZEGEDIENSIS

**SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM**

**Gulybán Ákos**

**klinikai fizikus**

**Témavezető: Prof. Dr. Ésik Olga**

**Programvezető: Prof. Dr. Pávics László**

**Fizika Doktori Iskola**

**SZTE – TTIK**

**2010**

**Szeged**

# Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék ..... 2
Rövidítések jegyzéke ..... 4
1. Bevezetés ..... 6
1.1. Az emlő sugárkezelésének legfőbb aktuális kérdései ..... 7
1.2. A sugárterápia technikai fejlődése ..... 9
1.3. A különböző sugárkezelések sugárbiológiája és ezek összehasonlíthatósága ..... 12
2. A sugárterápia minőségbiztosítása ..... 16
2.1. Külső besugárzók minőségellenőrzése ..... 16
2.2. A sugárterápiás munkafolyamat ..... 18
2.3. A sugárkezelés munkafolyamatának minőségellenőrzése ..... 23
3. Célkitűzés ..... 25
4. Betegek és módszer ..... 27
4.1. A kontúrozás ..... 28
4.2. A Multiszegmentált tervezés ..... 29
4.2.1. A háromdimenziós eljárás ..... 29
4.2.2. A multiszegmentált eljárás ..... 31
4.3. A kezelés alatti ellenőrzés ..... 34
4.3.1. Standard pozícionálás és ellenőrzés ..... 35
4.3.2. ExacTrac rendszerrel kiegészített pozícionálás és ellenőrzés ..... 35
4.3.3. Biztonsági margó számítása ..... 38
4.4. A minőségbiztosítási rendszer vizsgálata ..... 39
4.5. Sugárterápiás stratégiaváltás következményei ..... 40
5. Eredmények ..... 43
5.1. 3D vs. MS-CRT tervezés ..... 43
5.1.1. PTV ellátottság összevetése ..... 43
5.1.2. Normál szövet dózisterhelése ..... 45
5.2. Standard vs. ExacTrac pozícionálás ..... 47
5.3. Az MU-dózis linearitás ..... 48

5.4. Sugárbiológiai számítás eredménye ..... 49
5.4.1. Frakcionálás váltása ..... 49
5.4.2. Frakcionálás és sugárterápiás modalitás váltás ..... 50
6. Megbeszélés ..... 53
6.1. A segédstruktúrák ..... 53
6.2. Multiszegmentált technika ..... 55
6.3. Pozícionálás pontossága ..... 62
6.4. Minőségbiztosítás kiterjesztése ..... 64
6.5. Külső- vs. brachyterápia ..... 65
7. Következtetések ..... 72
8. Köszönetnyilvánítás ..... 75
9. Irodalomjegyzék ..... 76
10. Összefoglaló / Summary ..... 89
10.1. Összefoglalás ..... 89
10.2. Summary ..... 93
11. Ábra és Táblázatjegyzék ..... 97
11.1. Ábrák ..... 97
11.2. Táblázatok ..... 98
A. Függelék ..... 99

# Rövidítések jegyzéke

| | |
|---|---|
| (f)MRI | (funcional) Magnetic Resonance Imaging |
| 3D-CRT | Three Dimensional Conformal Radiation Therapy |
| AAPM | American Association of Physicist in Medicine |
| APBI | Accelerated Partial Breast Irradiation |
| BAT | B-Mode Acquisition and Targeting |
| BED | Biologically Equivalent Dose |
| BEV | Beam's eye view |
| BM | Biztonsági Margó |
| CBCT | Cone-beam CT |
| CC | Cranio-caudalis |
| CT | Computer Tomograph |
| CTV | Clinical Target Volume |
| DMF | Dose Modification Factor |
| DRR | Digitally Reconstructed Radiograph |
| DVH | Dose Volume Histogram |
| eNAL | Extended non action level |
| EORTC | European Organization of Treatment and Research of Cancer |
| EPI(D) | Electronic Portal Imaging (Device) |
| ESTRO | European Society for Therapeutic Radiology and Oncology |
| ET | ExacTrac |
| GEC-ESTRO | Groupe Européen de Curiethérapie - ESTRO |
| GTV | Gross Tumor Volume |
| IAEA | International Atomic Energy Agency |
| ICRU | International Commission on Radiation Units and Measurements |
| IMRT | Intensity Modulated Radiation Therapy |
| ISO | International Organization for Standardization |
| ITV | Internal Target Volume |
| LQ | Linear-quadratic |
| MDK | Másodlagos Daganat Kockázata |
| ML | Medio-lateralis |

| | |
|---|---|
| MLC | Multileaf Collimator |
| MS-CRT | Multisegmented Conformal Radiation Therapy |
| NAL | Non action level |
| NSABP | National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project |
| NSD | Nominal Standardized Dose |
| NTCP | Normal Tissue Complication Probability |
| OAR | Organs at Risk |
| OBI | On-board Imaging |
| PDD | Percentage Depth Dose |
| PET | Positron Emission Tomograph |
| PTV | Planning Target Volume |
| RH | Random Hiba |
| RTOG | Radiation Therapy Oncology Group |
| SAL | Shrinking action level |
| SD | Standard Deviation |
| SM | Setup Margin |
| ST | Standard |
| SWOT | Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats |
| SZH | Szisztematikus Hiba |
| TCP | Tumor Control Probability |
| VD | Ventro-dorsalis |
| XVI | X-ray Volumetric Imaging |
| WBI | Whole Breast Irradiation |

# 1. Bevezetés

Magyarországon az évenként újonnan diagnosztizált rosszindulatú daganatos betegek száma a külföldi adatok segítségével végzett becslés alapján 50.000-re tehető (ebből 7500 emlő carcinoma), s mintegy 200.000 olyan beteg él közöttünk daganatos jelekkel vagy a nélkül, akiket az előző években diagnosztizáltak, illetve kezeltek. Ez azt is jelenti, hogy az összes rosszindulatú daganatos nő közül, 18%-uknak (azaz kb. minden ötödiknek) emlődaganata van (1). A nemzetközi tendenciával párhuzamosan Magyarországon is megállt, majd csökkent a halálozás mértéke, de az átlagos túlélés így is alig valamivel többre tehető, mint 14 év. Ennek tükrében elmondható, hogy a halálozási ráta 20%-kal magasabb, mint az EU-15-ben (2).

A rosszindulatú emlődaganat mind hazai, mind nemzetközi téren kiemelt helyet foglal el, ezt igazolja, hogy jelenleg közel 200 fázis III és IV klinikai vizsgálat foglalkozik az emlőrák kezelésének aktuális kérdéseivel, melyből mintegy 34 (részben) sugárterápiás vizsgálat. A sugárterápiában az elmúlt évtizedek során jelentős változás történt: a korábbi anatómiai szempontokon nyugvó mechanikus megközelítést kiegészítette a biológiai szemlélet. Ez a daganatok viselkedésének, a tumor növekedés és a metastasis képződés folyamatának pontosabb megismerése által vált lehetővé.

Az emlőrák terápiája multidiszciplináris, a betegek döntő többsége kombinált (sebészi-, szisztémás-, és/vagy sugárterápiás-) kezelést kap. Elsődleges szerepe továbbra is a sebészeti ellátásnak van. A 70-es évek elejétől – korai invazív emlődaganat esetén (I-II. stádium) – a betegek jelentős részénél csökkentett radikalitású műtétet végeznek. A szemléletváltás nem volt zökkenőmentes: az emlőnek, mint nem létfontosságú szervnek daganatos betegség esetén történő megőrzése eleinte nem talált kedvező fogadtatásra az orvos szakma egy részénél. A 70-es évek közepétől több randomizált klinikai vizsgálatot végeztek azzal a céllal, hogy bizonyítsák: operábilis esetben az emlőmegtartó műtét adjuváns sugárkezeléssel kombinálva a mastectomiák reális alternatívája lehet korai stádiumú emlődaganatos betegek esetén. Hat prospektív, randomizált

vizsgálat eredményei igazolták, hogy az emlőmegtartó műtét és posztoperatív irradiáció az egyedüli radikális, vagy módosított radikális mastectomiához képest nem mutatott statisztikailag szignifikáns eltérést a loko-regionális daganatmentességben és a túlélésben (3; 4; 5; 6; 7).

Az egybehangzó eredmények igazolták az előzetes feltételezést, miszerint korai stádiumban, elegendőnek bizonyul a részleges emlőműtét és az azt követő sugárterápia. A továbbiakban az emlőmegtartó műtét melletti sugárkezelés létjogosultságát vizsgálták, melynek eredményei azt igazolták, hogy a túlélést nem befolyásolta a sugárkezelés, viszont a lokális kiújulás esélyét akár négyszeresére is növelheti, ha semmiféle sugárkezelést nem alkalmaztak.

## *1.1. Az emlő sugárkezelésének legfőbb aktuális kérdései*

Az emlő sugárkezelés stratégiája is komoly változáson ment keresztül az elmúlt 20 év alatt. A 80-as évek végére igazolt (3; 4; 5; 6; 7) létjogosultságot követően a non-invazív terápiának elsőként a lokális kiújulás szempontjából szükséges célvolumen-dózis kérdést kellett megválaszolni, melyet a több fázis I-II-es vizsgálatot követően végül az EORTC 22881-1088-es fázis III-as klinikai vizsgálat, több mint 5000 emlődaganatos beteg beválasztásával tűzött ki célul. Ebben a sugárterápiás study-ban a teljes emlőre 25 frakcióban leadott 50 Gy összdózison felül a tumorágyra (boost volumen-re) további 8 frakcióban leadott 16 Gy szerepét vizsgálták elsődlegesen a lokális kiújulásra gyakorolt hatás szempontjából. Az 5 éves utánkövetés eredményeképp statisztikailag (és klinikailag) szignifikáns különbség mutatkozott a két (boost vs. no-boost) populáció között, mely szerint a 16 Gy boost dózis a tumorágy-ra 7,3%-ról 4,3%-ra csökkentette a lokális kiújulást (8). A vizsgálat eredményeképp az emlőmegtartó műtétet követő sugárterápia széleskörűen elfogadott stratégiává emelte az 50 Gy teljes emlőre adott dózist, melyet egy 10-16 Gy-es boost irradiáció követ.

A következő „generális” megválaszolandó kérdés a klinikai céltérfogat anatómia kiterjedésére vonatkozott: a supraclavikuláris, mammaria interna és axilla menti nyirokcsomók befoglalása a céltérfogatba (AMAROS/EORTC 10981-22023, IMC/EORTC 22922-10925) jelenleg randomizált klinikai vizsgálat

alapján nem tisztázott. Sőt a besugarazás melletti érvek (lokális kiújulás csökkentése) ellenére hosszútávon (10 év) akár a teljes túlélés valószínűségét csökkenthetik a magasabb tüdő és szívdózisból adódó esetleges gyakoribb/súlyosabb késői mellékhatások. Jelenlegi ismereteink alapján az akut tüdő mellékhatások előfordulása emelkedetett a mammaria interna besugárzásával (9). A nyitott kérdések közül elsőként a mammaria interna szerepe válaszolható meg (IM-MC) melynek publikált eredménye legkorábban 2012-ben várható. Az axilla vonatkozásában mérvadó AMAROS vizsgálat 2010-ben fejezte be a betegbeválasztást, így az eredményre még néhány évet szükséges várni. Összefoglalva elmondható, hogy az elkövetkező években a „evidence base" stratégia a nyirokcsomó területek céltérfogatba foglalását tekintve nem teljesen tisztázott/igazolt.

Az elmúlt évtized másik nagy kérdése az alacsony rizikójú emlőbetegekre vonatkozik. Ezen betegeknél a teljes emlővolumen besugárzásának szükségességét kérdőjelezi meg néhány fázis I-II vizsgálat (10; 11; 12). A vizsgálatok célja meghatározni azt a populációt, melynél a sugárterápiás célvolumen biztonságosan csökkenthető (parciális emlőbesugárzás). Ennek alapját azon feldolgozások szolgáltatták, amelyek kimutatták, hogy korai, kis volumenű tumor esetén a lokális recidíva elsősorban a primer tumorágyhoz közel alakul ki. A céltérfogat csökkentése a klinikai vizsgálatok többségében összeolvadt a gyorsított és magasabb frakciódózissal (ún. hipofrakcionálás) történő sugárterápiával (akcelerált parciális emlőbesugárzás). A klinikai evidencia megválaszolása az elkövetkezendő évek feladata lesz. Azonban ez a volumencsökkentés és gyorsított hipofrakcionálás számos komoly technológiai és sugárbiológiai kérdést vet fel, így objektív alkalmazása kizárólag klinikai vizsgálat keretén belül ajánlott (13). A jelenleg is zajló IRMA nemzetközi vizsgálat például kizárólag külső sugárterápiás kezelés mellett végzi az összehasonlítást, több mint 3000 beteg beválasztásával. Így a vizsgálati kar esetében a sugárterápia 10 frakcióban a parciális emlővolumenre leadott 38,5 Gy totális dózist hasonlítja össze hagyományos 25x2Gy-es kezeléssel (kontrol kar). Ezzel ellentétben a GEC-ESTRO APBI vizsgálat a parciális emlő brachyterápiás kezelését hasonlítja össze a standard külső sugárterápiával 1170 beteg

beválasztása mellett. Mindkét (külső és brachy) vizsgálati kart magába foglaló NSABP B39/RTOG 0413 study több mint négyezer fős beteganyaggal hasonló kérdés megválaszolását tűzte ki célul. Jelenleg mindhárom vizsgálat a betegbeválasztás fázisában van, így a kérdés evidencia alapú megválaszolására várhatóan több mint 5 évet (a megfelelő utánkövetési idő eléréséhez) szükséges várni. A kétfajta (külső és brachyterápiás) vizsgálati kar sugárbiológiai szempontból eltérő megközelítésű, így az esetleges pozitív vizsgálatot követően a szakmai válasz (kedvező szub-poluláció megtalálása a parciális emlőbesugárzásra) óhatatlanul összefonódik a kedvező eredményt igazoló sugárterápiás modalitással. Ez azonban mindhárom vizsgálat közel azonos válasza esetén megfelelő meta-analízis alapján könnyen kivédhetővé válik.

Összességében elmondható, hogy az elmúlt két évtized alatt az emlő sugárkezelésében fontos eredmények születtek, azonban néhány elsősorban a céltérfogat kiterjedésére vonatkozó kérdés nyitva maradt (14). Jól érzékelhető azonban, hogy mindezen fejlődési lépcsők nem függetleníthetőek a sugárterápiás technológiától, illetve az ebből adódó (elsősorban külső) emlőbesugárzás fejlődésétől.

## *1.2. A sugárterápia technikai fejlődése*

A napjainkban leginkább elterjedt konformális sugárterápiáig a technológia fejlődése egyértelműen egyirányú volt. A cél a daganatos sejteket magába foglaló tervezési céltérfogat (a környező normál szövetekhez képest) magas dózissal való sugárkezelése, emellett a közeli rizikószervek (amelyek akár átfedésben is lehettek a célvolumennel) minél alacsonyabb sugárterhelése. Nyilvánvalóan a két dózisszint közötti minél nagyobb különbség elérése minden esetben elősegíti a sikeres sugárterápia kivitelezését. A napjainkban használatos „conformal radiotherapy” egy korábbi (csaknem 45 éves) „conformation radiotherapy” kifejezésből fakad (15).

Mi változott azóta? Miért nevezzük a konformális sugárterápiát komoly fejlődésnek? A válasz egyszerű, a cél mindig is az volt, hogy a magas (terápiás) dózist koncentráljuk a céltérfogatban (1938 (16)), azonban ez a fotonsugárzás természetéből adódóan csak ép szövetek bizonyos sugárterhelése árán érhető el.

Az ebből adódó klinikai nehézségek sok esetben eredményeztek nem kívánt magas dózis az érintett normál szövetekben. Emellett a modern háromdimenziós képalkotás hiánya egészen az első CT berendezés megjelenéséig (1972) nehezítette a célvolumen pontos kiterjedésének meghatározását. Annak ellenére, hogy a kobaltágyú (1952) és a lineáris gyorsító (1960) mint nagyenergiás sugárterápiás berendezések elterjedtek, a besugárzás kizárólag téglalap alakú mezőkből (helyenként ék vagy blokk használata mellett) történtek, melyek nem voltak megfelelőek a magas dózis elegendően pontos fókuszálására (azaz megfelelő konformitás elérésére). Ehhez hozzájárult továbbá, hogy a beteg geometriája napról napra változhatott, amely szintén hátráltatta a „korabeli" precíz sugárterápia kivitelezését. Az eltelt évtizedek alatt a lineáris gyorsítók 5 generációja elérte a kezdeti 4-8 MV-os fotonsugárzás energiatartomány kiterjesztését 18-25 MV-re, melyet számos egyéb technikai vívmány kísért (változtatható flattering filter, kettős ionizációs kamra, két foton energiás, sok elektron energiás). A fejlődés részeként azonban a mindennapi sugárterápiás tervezést két eszköz megjelenése változtatta meg gyökeresen: a multileaf collimator (MLC) (80-as évek közepe) valamint az electronic portal imaging device (EPID).

Az MLC a sugármező kollimálására alkalmas két soros, ortogonálisan elhelyezkedő 56-160 lemezből áll. Ezeknek a lemezeknek a segítségével a sugármező individuálisan formálható a céltérfogat megfelelő vetületére az adott besugárzási mezőből. A gyakorlatban az MLC az individuális blokk-ok helyettesítésére szolgált, melynek előnyeit könnyű belátni. A mezőnkénti individuális blokkok a személyzet által történő cseréje jelentősen növelte a kezelési időt, valamit a kezelőhelyiségből jelentős mértékű teret foglalt el a megfelelő tárolásuk. Természetesen a gyakorlati haszon a megfelelő MLC használatára szabott minőségbiztosítás mellett érhető el.

Ahogy az MLC felváltotta az individuális blokk szerepét, úgy váltotta az EPID a kezelés előtti (korábban) röntgen-film alapú pozícióellenőrzést. A sugárterápiás technikai fejlődéssel járó pontosabb kezelések elkerülhetetlenül rávilágítottak arra, hogy a beteg elmozdulása és kezelési helyzetének pontos ellenőrzése meghatározó a sikeres és minőségi sugárkezelésben. A korai gyakorlat

szerint a betegkezelés kezdetén verifikációs röntgen filmet helyeztek a beteg sugárforrással ellentétes oldalára, majd egy alacsony (általában 1-5 cGy-es) dózissal a mező anatómiai vetülését a filmre exponálták. A film előhívása után a kezelési (aktuális) pozíció összevethetővé vált a tervezettel, amely alapján a kezelő orvos dönthetett a kezelés kivitelezése, avagy (esetleges eltérés esetén) a kezelési pozíció korrigálása mellett. Ezt az időigényes procedúrát hivatott felváltani az EPID. Az EPID a géptörzs (gantry) sugárforrással ellentétes oldalára rögzített felvételező eszköz, mely fókuszálja a szummációs képet. Így a kezelési pozícióról digitális röntgen képet lehet generálni, mellőzve a filmmel és annak előhívásával töltendő értékes időt, mely alatt a beteg akár el is mozdulhat. Az EPID az ellenőrző felvételezésen túl a teljes besugárzás alatti sorozatfelvételi üzemmód („movie-loop”) segítségével sikeresen ad pontos (sorozat-)képet a kezelés alatti mozgásról. Az erre irányuló intézeti vizsgálatok segítik a mindenkori szakmát az egyes anatómiai régiókban definiált céltérfogatok precízebb meghatározásában.

Az eddig ismertetett technológiai fejlődés mindegyik eleme a mindennapi sugárkezelés részévé vált, köszönhetően az uniform fejlődési iránynak. Így a tervezéses CT-n alapuló 3 dimenziós konformális sugárterápia napjaink standard kezelésének tekinthető, hiszen a legalapvetőbb és legrégebbi szakmai igényt sikerült megvalósítania. Az azóta megjelent technológiai vívmányok, mint például az MLC alapú intenzitás-modulált sugárterápia (intensity-modulated radiotherapy IMRT), a kV-os és MV-os tartományban működő kezelési pozíciót ellenőrző ún. ConeBeam CT eszköz vagy a voxel-alapú (és ezáltal speciális képalkotókra (fMRI, PET/CT) épülő) céltérfogat definiálás, vagy ún. „dose-painting” tervezési technika, szakmai és evidencia alapú elterjedése a sugárterápiás kezelésben még várat magára (17; 18; 19). Így a 100 éves sugárterápia történetében az utolsó évtizedben megfordult a trend: míg korábban a szakmai ismereteken alapuló sugárterápiát a technológia nem volt képes megfelelően kiszolgálni, napjainkban a technológia olyan szintre emelte a lehetőségeket, hogy a szakma számtalan megválaszolatlan, de szükségszerűen megválaszolandó kérdés előtt áll. Az értekezésben ebből kifolyólag a háromdimenziós CT alapú konformális

sugárterápiát veszem szakmai alapul, mint elfogadott „evidence based” sugárterápiás kezelési technikát.

### *1.3. A különböző sugárkezelések sugárbiológiája és ezek összehasonlíthatósága*

A sugárkezelés és annak biológiai hatása a kezdetektől elválaszthatatlan részét képezik a sugárterápiának. A kezdeti empirikus tapasztalatok alapján, az igény egy reprezentatív biológiai modell kialakítására folyamatosan növekedett. Strandqvist és Cohen többekkel egyetemben már az 1940-es években megkezdték a frakcionált sugárterápia empirikus elemzését. Publikációjukban beszámoltak a tumor kontrol és a frakciószám közötti kapcsolatról, miszerint a tumor kontrol növekszik a leadott frakciók számának növelésével. Az eredmények („Strandqvist-curves”, 1944 (20), majd Cohen 1952-as korrekciója (21)) logaritmikus skálára vetítésével ún. izoeffektív-vonalakat lehetett ábrázolni, amelyek segítségével a korabeli sugárterápiás orvosok – szükség esetén – változtathatták a kezelés időtartamát és az ebből következő teljes dózis értékét.

Az ebből levont elméleti következetéseket végül Ellis 1969-ben foglalta össze egy egyszerű képletben (22). A logaritmikus skálán mutatott vonalak alapján arra a következtetésre jutott, hogy fordított arányosság áll fenn a kezelés időtartama (T) és a teljes dózis, ebből kifolyólag a frakció száma (N) között. Ennek matematikai leírása végül az alábbi összefüggéshez vezetett:

$$\boldsymbol{D = NDS \cdot N^{0,24} \cdot T^{0,11}} \qquad \textbf{[1]}$$

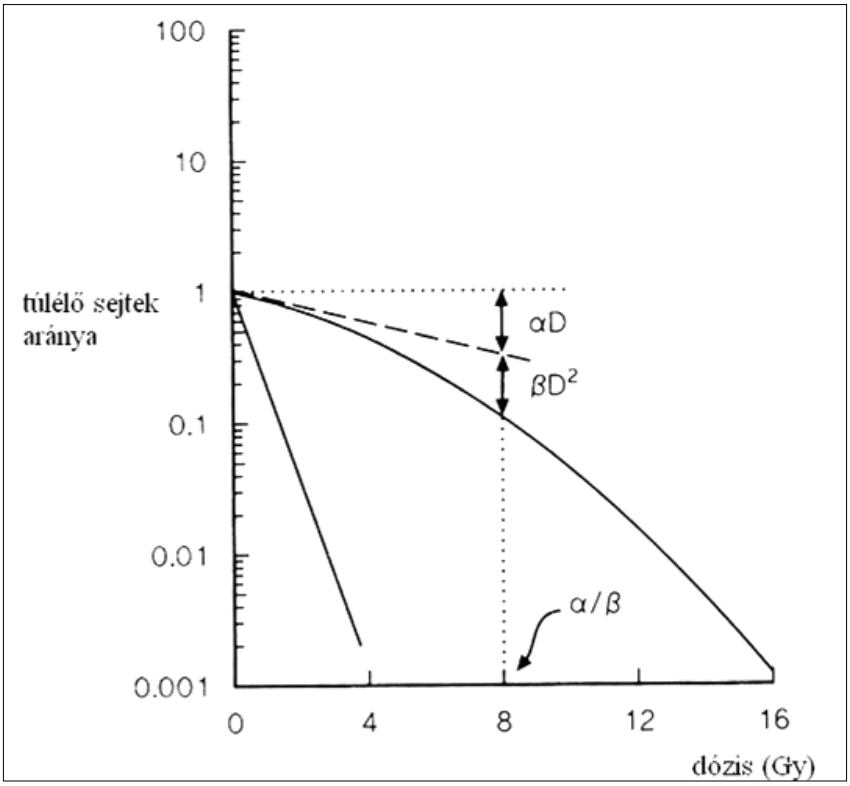
ahol D a teljes (izoeffektív) dózist, NDS a normalizált standard dózist („Nominal Standard Dose”) jelenti, feltételezve, hogy ez minden klinikai szituációra azonos (konstans). Ahogy minden matematikai leírás esetén, ebben az esetben is szükség van egy konstans értékre, amely a leírófüggvényt a reprezentatív (valóságra irányított) skálára „korrigálja”. Ezt a szerepet tölti be az NDS. Ez az egyszerűsített egyenlet a Strandqvist adatok alapján megközelítőleg pontos eredményt adott a 10-30 frakciószámú sugárterápia esetén, azonban az ezen kívül eső (szélsőséges) eseteket már nem pontosan modellezte.

A klasszikus modem 1969-es megjelenését követően közel másfél évtizeden keresztül megmaradt a gyakorlatban, míg végül Thames 1982-es

publikációja (23) megalapozta korábbi „elméleti” modell szükséges felülvizsgálatát. Thames egerek besugarazását követő normál szöveti károsodást vizsgált a frakció- és totális dózis összefüggésében. Az eredmények alapján arra a korszakalkotó következtetésre jutott, hogy szükségszerűen szét kell választani az akut és késői normál szöveti károsodást, mivel a tapasztalt késői mellékhatások lényegesen magasabbak voltak az előjelzettnél.

Thames in-vitro egérkísérleteire alapozva végül a 80-as évek elején Chadwick és Leenhous megalkotta, Fowler publikálta a napjainkban általánosan elfogadott ún. lineáris-quadratikus (LQ) modellt (24). A klasszikus találat elmélet korrekciójára alapuló modell segítségében biológiailag ekvivalens dózis (rövidítve: BED) számítása válik lehetővé, amely a klinikumban használatos dózistartományokra (0-4 Gy) vetítve jelen tudásunk szerint a legjobban reprezentálja a sejtekben bekövetkezett károsításokat.

Az LQ-modellt azért nevezik lineáris négyzetes modellnek, mert a túlélésnek két összetevőjét különíti el. Az egyik (lineáris) tagot α-nak hívnak, amely az egy lépésben kialakuló kettős DNS lánctörések bekövetkezésének valószínűségét reprezentálja. Az α effektus egy tipikus egytalálatos sugárbiológiai történést, *letális*, azaz irreparabilis sugárkárosodást jelent. A másik tag négyzetes (β együtthatóval), ez a *potenciális* és a *subletális* sérülések bekövetkezésének valószínűségét jelenti. A sugárhatásra létrejövő végső biológiai eredmény a két hatás összegződéséből adódik. Besugárzást követően a szövetekben kialakuló sejtpusztulást (daganatos sejtek esetén) vagy mellékhatásokat (ép szövet vagy szerv esetén) az α/β értékkel szokták jellemezni. Ez az érték megmutatja, hogy melyik az a dózis, amikor a sejtpusztulásért 50%-ban az α (a kezdeti lineáris) komponens illetve 50%-ban a β (a négyzetes) komponens játszik szerepet (1. ábra).




**1. ábra A dózis-sejthalál összefüggés ábrázolás logaritmikus skálán, az LQ-modell értelmezése**

A modell alapján a hatás (ami jelenthet sejtpusztulást irradiáció után, vagy egy vizsgálni kívánt korai/késői mellékhatást, tehát tulajdonképpen bármilyen tetszőlegesen kiválasztott végpontot) a következő összefüggéssel írható le:

$$\boldsymbol{E = n \cdot d \cdot (\alpha + \beta \cdot D)} \qquad \textbf{[2]}$$

A hatás (E) a frakciószámtól (n), az egy frakcióban leadott dózistól (d) és az összdózistól (D) függ. (Az α és β jelentését ld. fenn). A hatást és az α komponens hányadosa határozza meg a biológiailag effektív dózist (BED).

Frakcionált terápiára vonatkoztatva:

$$\textbf{BED} = \boldsymbol{n \cdot d \cdot \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right)} \qquad \textbf{[3]}$$

Ahol n a frakciószámot, d a frakciódózist, D pedig az összdózist jelenti. A BED értelmezéséből adódóan numerikus értéke mindig nagyobb, mint az a valós fizikai dózis, amit sugárterápia során kiszolgáltatunk.

A BED ismerete önmagában nem elégséges a klinikus döntéséhez arról, hogy egy adott kezelés biztonságosan elvégezhető-e, vagy sem. Ehhez természetesen egyéb sugárbiológiai ismeretekre is nélkülözhetetlen szükség van. A BED segítségével a különböző frakcionálási sémák összehasonlíthatóak. A jelenlegi szakirodalom számos esetben az LQ-modell becslését használta fel a különböző kezelési (tele- illetve brachy-terápiás) eljárások közötti átmenet egyeztetésére is (LDR és HDR). A terápiás cél elérése mellett a normál szöveti α és β mutatók használatával az LQ modell lehetővé tette, hogy a korai és késői sugárterápia okozta mellékhatások előfordulási valószínűségét is megbecsülhessük.

Összefoglalva, a jelenlegi sugárbiológiai ismereteink alapján az LQ-modell egy univerzális „konverter" a különböző sugárkezelési típusok és frakcionálási sémák között illetve alkalmas a normál szövetben bekövetkező sugárkárosodások becslésére is, ezért a sugárterapeuta számára kiemelkedő jelentőségű.

A sugárterápiás stratégia alkalmas megválasztásának azonban alapvető feltétele, hogy a kezelés minden tekintetben megfeleljen azoknak a nemzetközi elvárásoknak, amelyek garantálják a biztonságos kezelés kivitelezését. Így a külső besugárzó berendezések esetében a megfelelő minőség-ellenőrzés meglétét.

# 2. A sugárterápia minőségbiztosítása

A sugárkezelés kivitelezésének színvonalát az adott intézetben megállapított és betartott minőségbiztosítás hivatott fenntartani és fejleszteni. A sugárterápiás minőségellenőrzési rendszer alapvetően két csoportra oszlik, nevezetesen a besugárzó berendezések rendszeres ellenőrzésére, valamint a komplex munkafolyamat egyes elemeinek és ezek egymáshoz való viszonyának ellenőrzésére. A technológiai fejlődés alapján a hagyományos kétdimenziós, téglalap alakú, szimulált mezőkből leadott kezelés komoly kompromisszum a háromdimenziós, CT-alapú, konformális számítógépes tervezéshez képest. A két technika közötti fejlődés a kezelési stratégiákban is fontos lehetőséget nyitott:

- Azonos normál szöveti terhelés mellett a céltérfogat magasabb dózissal történő kezelése (dózis-eszkaláció)
- Azonos dózissal történő céltérfogat ellátás mellett a környező normál és kritikus szervek dózisterhelésének csökkentése

Ez a két lehetőség azonban a korábbi ellenőrzési rendszerhez képest szigorúbb és gyakoribb verifikációt is igényelt.

## *2.1. Külső besugárzók minőségellenőrzése*

A külső besugárzó berendezések megjelenése (1953 – kobaltágyú, 1960 – klinikai lineáris gyorsító) és azóta tapasztalt fejlődése a hozzájuk kapcsolódó ellenőrzések és minőségbiztosítás fejlesztését is igényelték. A fejlődés alapján napjainkban felmerül a kérdés: milyen mérések szükségesek ahhoz, hogy egy több tonnás forgó berendezés nagy biztonsággal és pontosan működjön.

A sugárterápiában meghatározó nemzetközi társaságok (American Association of Physicist in Medicine (AAPM) (25; 26; 27; 28), European Society of Terapeutic Radiation Oncology (ESTRO) (29; 30) valamint az International Atomic Energy Agency, (IAEA) (31; 32)) mindegyike adott ki ajánlást a háromdimenziós konformális besugárzáshoz tartozó ellenőrzések gyakoriságáról és toleranciaszintjeiről. Az ellenőrzések típus szerint három részre oszthatóak:

1. Biztonsági (funkcionális)
2. Mechanikus (fizikai)

3. Dozimetriai

A biztonsági ellenőrzések közé tartoznak például a vészleállítók, az ütközésvédelem (collision avoidance), a sugárzást jelző lámpák funkcionális ellenőrzése, melyre az esetek túlnyomó részében naponta sor kerül.

A minőségellenőrzési rendszerben a mechanikai és a dozimetriai ellenőrzések logikai értelemben véve „akkor, és csakis akkor" relációban értendőek, kiegészítve azzal a kikötéssel, hogy a mechanikai ellenőrzések minden esetben megelőzik a dozimetriait, hiszen a dozimetriai mérési elrendezés pontos mechanikai pozícionálást igényel. Az isocentrikus besugárzó berendezése esetében elmondható, hogy a gantry (géptörzs), a collimator (besugárzófej), valamint a terápiás asztal forgásközéppontja ideális esetben egyazon virtuális pont, az ún. isocenter. Ez a virtuális pont általában egy hármas lézerrendszerrel, illetve kiegészítésképp egy távolságmérő skálával indikálható. A valóságban a különböző részegységek forgásközéppontjai közötti eltérés (isocenter pontatlansága) általában maximum 1 mm sugarú körön belül tekinthető elfogadottnak (toleranciaszint), míg korrigálás szükséges amennyiben bármelyik érték meghaladja a 1,5-2 mm-es eltérést (beavatkozási szint). A mechanikai ellenőrzésekhez tartoznak a (analóg és digitális) kijelzők, ilyen például a szögállást (gantry, collimator) vagy lineáris eltolást (asztal 3 síkirányú elmozdítása) monitorozó rendszerek ellenőrzése, melyekre a jellemzően elfogadható maximális toleranciaérték az 1° illetve 1 mm, míg a tényleges beavatkozási szint 2° illetve 2 mm.

A sugárnyaláb alakját megformáló MLC-k esetében a (58-160) leaf mechanikai beállási pontosságának ellenőrzése vált kulcsfontosságúvá. Az ilyen típusú mérések esetén, 1 mm-en belüli pontosság az elfogadható a visszajelzett és a tényleges pozíció között, beavatkozás ebben az esetben is 2 mm feletti eltérés esetén szükséges.

A rendszeres dozimetriai mérések többnyire az abszolút (kalibrációs) és a relatív paraméterek ellenőrzésre fókuszálnak minden elektron és foton energiaszinten. Az abszolút (kalibrációs) mérés esetén az előírt dózis ±1%-os eltérése megengedett (mely a napi „konzisztencia" ellenőrzés során 2%-os toleranciaszintre konszolidálódik). A IAEA TRS 398-as (33) kiadvány alapján a

kalibrációt vízben (vagy víz-ekvivalens szilárd fantomban), 10x10 mezőméret alapján 10 cm-es mélységben kell végrehajtani, ahol a fókusz-vízfelszín távolság (beállítástól függően) 90cm vagy 100 cm. Végül a mért dózist a lineáris gyorsító impulzus-alapú sugárzásképzésével kell összehangolni, így az adott sugárterápiás intézetnek a kalibrációs mérés alapján szükséges definiálnia, hogy mélydózis-görbe mely pontjára vonatkoztatja az

$$\mathbf{1}\ \boldsymbol{cGy} = \mathbf{1}\ \boldsymbol{MU}$$

normalizált kalibrációs összefüggést, ahol az MU a monitor egységet jellemzi („monitor unit”). A normalizálás leggyakrabban a fősugáron lévő két pont valamelyikére történik:

1. A vízfelszíntől számított 10 cm-es mélységre, ekkor a kalibrálási mérési pont megegyezik a normalizációs mérési ponttal vagy
2. Az adott sugárzásra vonatkoztatott dózismaximumra ($PDD_{Dmax}$), pl. 6MV-s fotonsugárzás esetén a vízfelszín alatti 1,5 cm-es mélységre.

Könnyen belátható hogy a normalizálás kritikus eleme nemcsak a dózisszámításnak, hanem a MU-ra vonatkozó adatok összevethetőségének. Ebből kifolyólag a disszertációban rögzíteni kívánom, hogy a továbbiakban az **1 MU = 1 cGy** összefüggést kizárólag a **dózismaximumban normalizált értelemben használom**.

A relatív dozimetria ellenőrzések két méréstípusra korlátozódnak, a mélydózisgörbe illetve a különböző mezőméretek relatív dózisváltozásának vizsgálatára, melyekre szintén a 2%-os maximális eltérés megengedett (nevezetes pontokban, vagy reprezentáns értékek ellenőrzése alapján). Az abszolút és relatív mérések rendszeresítése és toleranciahatáron belüli tartása biztosítja, hogy a kezdeti mérések alapján dózisszámítást végző tervezőrendszer pontosan (illetve elfogadhatóan alacsony hibahatáron belül) számítja dóziseloszlást.

## *2.2. A sugárterápiás munkafolyamat*

A minőség-ellenőrzési mérések számának növekedése és a toleranciaszintjeinek csökkenése nem kizárólag az eszközpark, hanem a besugárzási technika (a tervezőrendszerek) fejlődésének is köszönhető.

Az orvosi diszciplínák között a sugárkezelés fontos és többtényezős előkészületi rendet igényel.

Onko-team / konzílium

A betegek fizikális kivizsgálása, anamnézisének ismeretében, valamint kezelendő daganathoz kapcsolódó vizsgálatok (pl. hasi ultrahang, labor, endoszkópia, diagnosztikus CT stb.) függvényében az ideális kezelés megállapítás, multidiszciplináris konzílium keretén belül kerül meghatározásra.

Előszimuláció

Amennyiben a konzílium a sugárterápiás kezelés mellett dönt a beteg az előkészítés első lépéseként a szimulátorba/CT-szimulátorba érkezik. A kezelőorvosa a kezelendő testtájék (illetve céltérfogat) függvényében dönt a teströgzítéshez használandó elemekről és a beteg fektetéséről. Amennyiben van rá mód a pozícionálást követően a (kényelmes és ellazított) testhelyzetet vákuum-ágy illetve termoplasztikus maszk segítségével rögzíthetjük. Az így garantált immobilizáció a sugárterápiás pozíció pontos reprodukcióját segíti elő. A hármas lézerrendszer segítségével a beteg bőrén (vagy a maszkon) a lézernyalábok metszéspontjainak megjelölésével történik a várható isocenter kijelölése. Ez a lézerrendszer biztosítja a reproduktív átjárhatóságot a szimulátor, CT-(szimulátor) és a Lineáris gyorsító koordinátarendszerei között.

A tervezéses CT vizsgálat

A CT vizsgálatban a besugarazandó régió egészéről (úgy, hogy a rizikószervek teljes térfogata benne legyen) szükséges natív (néhány kivételes esetben kontrasztanyagos) felvétel. Mivel a vizsgálat célja, hogy a szervek elhelyezkedését a kezelési pozícióban vizsgáljuk, elengedhetetlen, hogy sík/egyenes CT asztallappal készüljenek a képek, megfelelő szeletvastagsággal. Általános irányelv a dózisszámítás pontossága érdekében az 5mm vagy az alatti szeletvastagság megkövetelése.

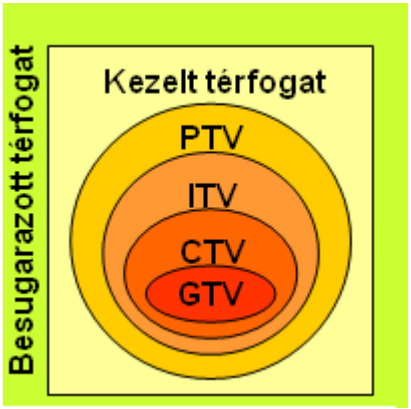
A kezelési régió mozgásának kiküszöbölésére illetve csökkentésére a tervezéses CT alkalmával két megközelítést lehet alkalmazni: a prospektív és retrospektív légzésvezérelt CT akvizíciót. A prospektív esetben a beteg (általában légző-) mozgását követve a felvételezés kizárólag a (légző-) mozgási fázis bizonyos szakaszaiban történik (kapuzott felvétel). Ezzel szemben a retrospektív

esetben a teljes mozgási fázis felvételre kerül (4D CT), amely alapján a tervezéskor lehet kiválasztani a mozgás azon fázisát melyre a sugárterápiás tervet készítik (34)(35)(36). Mindkét megközelítés kritikus eleme, a beteg mozgásának identikus követése a kezelés alatt (37)(38), hogy a mozgás alapján definiált céltérfogat és terv precízen kivitelezhető legyen.

A céltérfogat és a rizikószervek definiálása

A kontúrozás részeként – amennyiben lehetséges – a natív tervezéses CT-t célszerű további képalkotókkal (MRI, PET, stb.) regisztrálni, majd fuzionálni. A céltérfogatok definiálása az ICRU Report-ok nemzetközi ajánlása (International Commission on Radiation Units, ICRU 50, 62 (39)(40)) alapján történik. Így elsőként a látható/tapintható tumormasszát szükséges definiálni (Gross Tumor Volume, GTV), amelyet növelni kell a mikroszkopikus kiterjedéssel (Clinical Target Volume, CTV). Az ICRU 62 javaslata alapján, a CTV-re alapozva az Internal Target Volume (ITV) definiálása szükséges, amely tartalmazza a CTV lehetséges elmozdulását az egyes szervek elmozdulása alapján (anatómiai megközelítés). A beállítási pontatlanságból (Setup Margin) adódó eltérés bekalkulálásával végül meghatározható a Planning Target Volume (PTV), amely térfogatra szükséges a sugárterápiás tervet elkészíteni.

**2. ábra A céltérfogatok felépítése az ICRU 62-es ajánlás szerint**

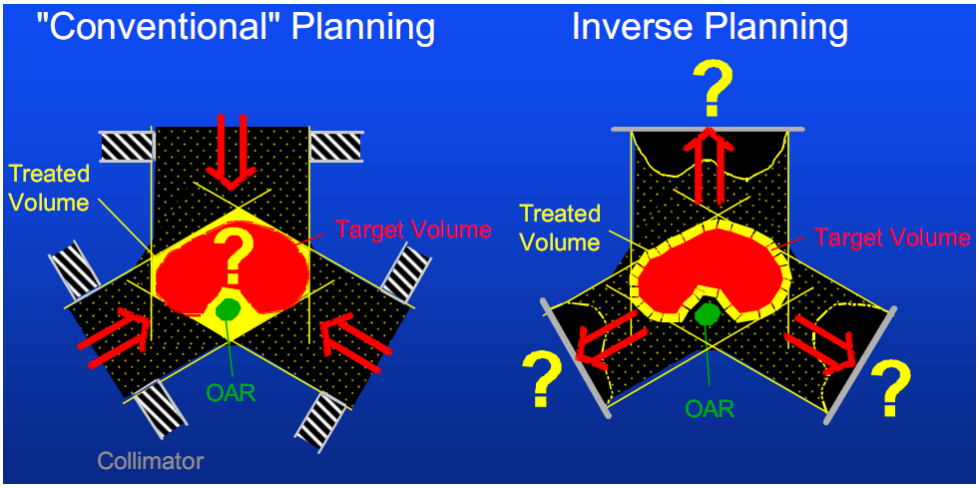



A kontúrozás másik összetevője a kezelendő régióban található rizikószervek meghatározása és berajzolása. A különböző volumenek berajzolását követően a dóziselőírás, valamint a rizikószervekre javasolt maximális dózisterhelés megállapítása történik.

A tervezés

A besugárzás szimulálása ún. forward tervezés esetén a mezőirányok, besugárzási nyaláb energiaszintje, a mezőalak, dózissúlyozás valamint egyéb dózismódosító eszközök interaktív változtatásával készül el. Ez a folyamat ideális esetben a kitűzött tervezési célok eléréséig tart, így a céltérfogat kedvező, homogén besugárzása és a környezetében lévő rizikószervek dózisterhelésének csökkentése között való klinikai egyensúlyozásból áll.

A napjainkban elterjedőben lévő inverse tervezési eljárás ezzel szemben fordított logika szerint működik. A tervezési célok dozimetriai paramétereinek rögzítését követően az optimizáló algoritmus az egyes voxel/térfogat alapú struktúrák alapján keresi azokat a mezőirányokat és apró meződarabokat (ún. bixel-eket) amelyek az előre definiált dozimetriai célt teljesítik. Az tényleges intenzitás-modulált besugárzási mezők végül e kis meződarabok optimális összeillesztéséből jönnek létre.



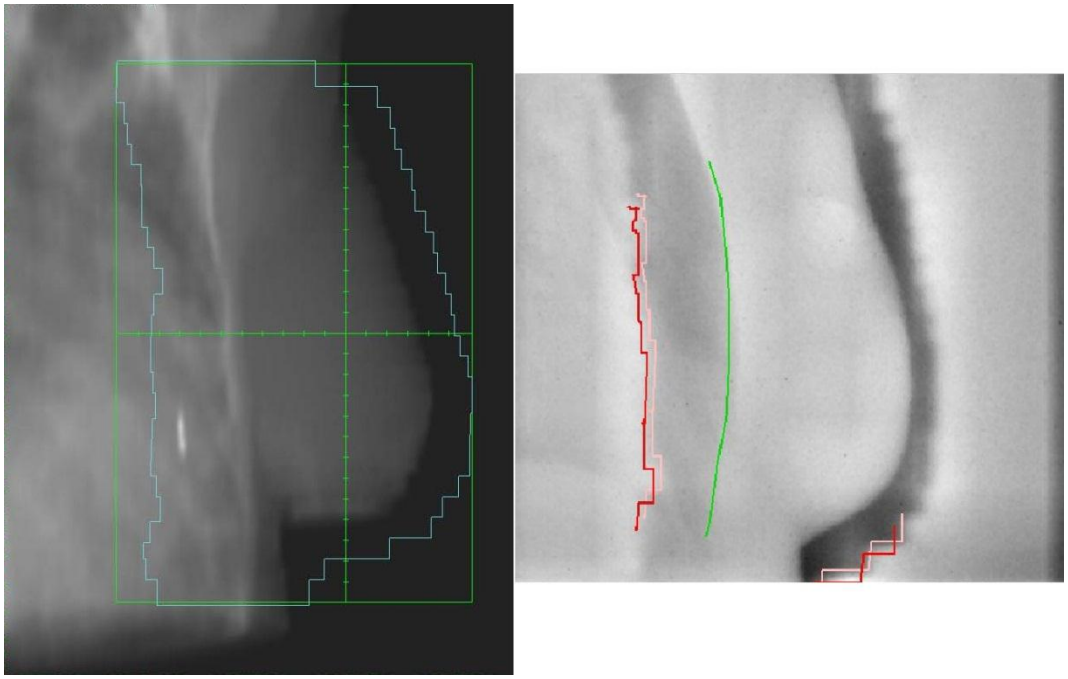

**3. ábra Forward (bal) és inverz (jobb) tervezési megközelítés**

Az utószimuláció

Az első kezelés előtt az elkészített terv alapján egy végső ellenőrzés történik a szimulátorban illetve CT-szimulátorban. A besugárzási irányokból vagy a kifejezetten szimulációs célra kreált mezőirányokból a tervezőrendszer referencia DRR-eket készít. Ezeket a képeket lehet összevetni a szimulációs röntgenképekkel, amely alapján az esetleges eltérés detektálható és korrigálható. CT szimulálás esetén a nevezetes CT szeletek alapján a háromirányú távolság az isocenter és a referencia pont között meghatározható, amely alapján a terv és a pontos pozíció ellenőrizhető mielőtt a gyorsítón megkezdődik a tényleges kezelés.

A kezelés és a pozícionálás ellenőrzése

A kezelés kivitelezésének egyik legkritikusabb eleme a betegpozíció ellenőrzése. Az első kezelés részeként minden lehetséges mezőirányból összevetésre kerül a mezőirányú DRR és az EPI vagy röntgenfilm, melynek ellenőrző jellege mellet fontos dokumentációs értéke van. Az DRR-EPI/film összevetés eredménye alapján az esetleges eltéréseket lehet kompenzálni. Az ellenőrzés gyakorisága és az eltérések ismeretében többféle verifikációs protokoll létezik, a minimális heti ellenőrzéstől a NAL, eNAL (41), SAL protokollon keresztül a napi verifikációig. Az ilyen jellegű mezőirányú ellenőrzés mellett számos egyéb megoldás született a precíz pozícionálásra illetve annak ellenőrzésére. A standardnak tekinthető DRR-EPI ellenőrzésen felül léteznek olyan megoldások, amelyek a beteg bőrén rögzített IR markerek alapján (ExacTrac(42; 43)), vagy ultrahang (BAT (44)) alapján érzékeli a beteg pozícióját. Más megoldások a céltérfogatba ágyazott elektromágneses (Calypso (45)) vagy radioaktív (Navotek (46)) markereken keresztül adnak valós információt a belső szervek pozíciójáról, ezáltal a célvolumen elhelyezkedéséről. Ezen felül természetesen a hagyományos röntgenre épülő rendszer (ExacTrac X-ray(47)) valamint az egyre általánosabban elterjedő MV/kV-os ConeBeam CT megoldások (XVI, OBI, MVCBCT, (48)) adnak segítséget a kezelés precíz kivitelezéshez a pontos ellenőrzés lehetőségének megteremtésével. Általánosságban igaz, hogy az ellenőrzéskor rendelkezésre álló szoftvere képes a referencia és az aktuális pozíció megjelenítésére, valamint ezek közötti eltérés (automatikus vagy manuális) kijelzésére.



**4. ábra Példa mezőellenőrzésre, DRR (bal) és EPI (jobb) regisztrációja és a mezőhatárok összevetése**

Természetesen a munkafolyamatok „egymásutánja” még nem teremti meg az igényes kezelés alapfeltételét. A rendszerré váláshoz nélkülözhetetlen feltétel a pontos irányelvek rögzítése valamint a minőségbiztosítás kialakítása.

## *2.3. A sugárkezelés munkafolyamatának minőségellenőrzése*

A sugárterápiás klinikai minőségbiztosítás egyik alappillére az adott intézetre vonatkozó ISO minősítés megszerzése (49). Az ilyen jellegű auditok elősegítik az egyes részfolyamatok szabályozását és rendszerezését, elsősorban felelőségi körök és munkafázisok terén, valamint elvitathatatlan előnyük, hogy a dokumentációs lépéseket rögzítik (30). Így az ISO egyfajta keretrendszert teremt az adott intézetben, amelyre az ugyancsak nélkülözhetetlen klinikai minőségbiztosítási rend épül. A sugárterápiás folyamat klinikai résztvevői számára a szakmai döntéshozás gördülékenységét segítheti elő amennyiben létezik egy konszenzusos intézeti protokoll. Az ilyen jellegű klinikai „kézikönyv” tartalmazhat irányelveket

- Az egyes betegcsoportra javasolt kezelésre (konzílium)
- Az adott kezelendő céltérfogat függvényében az immobilizációra

- A tervezéses CT egyes paramétereire (pl. szeletvastagság, cranio-caudális határok)
- Céltérfogat és rizikószervek definiálására, valamint előírt dózisértékekre
- Esetenként tervezési részszempontokra (pl. energia, mezőirány)
- DRR és mezőellenőrzés paramétereire (pl. korrigálási tolerancia)
- nemzetközi megegyezés felhasználására (50; 51; 52; 53)

A fentiek alapján jól érzékelhető, hogy az ISO rendszer alapján megteremtett és alapos dokumentációt igénylő minőségbizosítási rendszert még hatékonyabbá kizárólag az alapos, de elegendően rugalmas intézeti szakmai protokoll-al lehet tenni. Így a felelőségi kör mellé egy gördülékeny döntéshozást serkentő – és ezáltal a rendszer kiszámíthatóságát növelő – biztonságos rendszer alakítható ki, amely a betegközpontú és jól követhető egészségügyi ellátás mellett a szakmai stáb hathatós hátterét képes megteremteni.

Természetesen, mint minden minőségbiztosítási rendszer, a fentiek mindegyike rendszeres „karbantartást” igényel, azonban a sarokkövek letételét követően a jól megalapozott rendszer továbbfejlesztése könnyen kivitelezhetővé válik. Ennek tudatában olyan célokat, mint a betegkezelés minőségének növelése, vagy az egyes munkafolyamatokra fordított idő lényeges csökkentése – a minőség azonos szinten tartása mellett – elérhető közelségbe lehet hozni. Disszertációmban a tudományos kutatás mellett, azok klinikai napi gyakorlatra vonatkoztatott hatásait is elemezni kívánom.

# 3. Célkitűzés

A teljes emlőállomány sugárterápiás minőségi tervezése anatómiai elhelyezkedéséből, valamint az egyediségéből adódóan kihívás elé állítja a tervezést végző fizikust vagy dozimetristet. A minőségi terv alatt megfelelő céltérfogat ellátás melletti alacsony tüdő és szívdózis értendő, hiszen ez a két összefonódó szempont külön-külön hagyományosan szimulált vagy 3D-CRT tervezéssel elérhető. Ennek ellenére a forward konformális besugárzás-tervezés esetén nincs olyan tervezési stratégia, ami az egyéni anatómiai szituáció ellenére könnyen reprodukálható lenne, és garantálná a minőségi eredmény mindkét említett feltételét. Klinikai fizikusi feladatkörömből fakadóan elsődleges célkitűzésem között szerepelt olyan tervezési eljárás megalkotása, amely képes a háromdimenziós és intenzitásmodulált tervezési eljárások előnyeit ötvözni, megtéve az első lépést a konformális terápiától az IMRT irányába. A háromdimenziós konformális tervezés előnyei a rövid tervezési és kezelési idő, valamint jól követhető, de nem individuális minőségellenőrzési rendszer, míg az intenzitásmodulált terápia kedvező jellemzői a PTV homogénebb dóziseloszlása, valamint a rizikószervek dózisterhelésének csökkentése. A tervezési technika továbbfejlesztésének egyenes következményeként, a sugárterápiás munkafolyamat további elemeire vonatkozó hatását vizsgáltam. Így a kezelés alatti ellenőrzési rutin valamint a minőségbiztosítási rendszer megfelelő részeinek elemzését, felülvizsgálatát és esetleges kibővítését tűztem ki vonzatos célként. Témakörömet kiszélesítve a teljes vs. parciális valamint a külső- vs. brachyterápiás emlőbesugárzás sugárbiológiai hatásának LQ-modell alapján történő értelmezésével is foglalkozni kívántam.

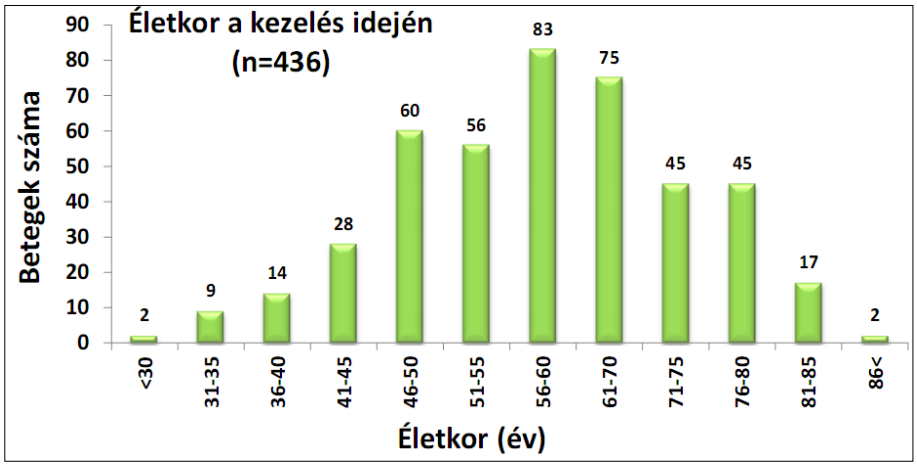
Mivel mindegyik kutatási elemnek van napi rutin kezelésekre gyakorolt hatása is, így a tudományos előrelépéseket a stratégiai tervezésben használatos SWOT (Stregths, Weaknesses, Opportunities, Threats) analízis (54) segítségével a gyakorlati kivitelezhetőségre vonatkoztató elemzéssel egészítettem ki.

Ezek alapján a következő kérdések megválaszolását tekintettem feladatomnak:

1. Megvalósítható-e olyan tervezési eljárás, amely a konformális és az intenzitásmodulált terápia előnyeivel rendelkezik?
2. A konformális terápiához képest milyen minőségbiztosítási kiegészítések szükségesek, az új tervezési technika biztos kivitelezéséhez?
3. Az emlő céltérfogatok különbözőségei ellenére, lehetséges-e individuális kompenzációt alkalmazni?
4. A sugárkezelés-indukált másodlagos daganat kialakulásának az esélye hogyan változik?
5. Milyen szisztematikus és random pozícionálási hiba mellett végezhető nagy (95%-os) biztonsággal a klinikai céltérfogat ellátása? Biztonságos a kezelésünk?
6. Összemérhető-e a sugárbiológiai modell alapján az eltérő frakcionálási séma hatása? Ha igen, milyen megkötésekkel?
7. Milyen előjelzést ad SWOT analízis a tudományos eredmények hatásáról és bevezethetőségéről?

# 4. Betegek és módszer

A Pécsi Tudományegyetem Onkoterápiás Intézetében 2005 január és 2007 február között 436 beteg részesült teljes emlőbesugárzásban multiszegmentált technikával (55; 56), közülük 217 jobb-, míg 219 bal-oldali emlődaganat miatt került sugárterápiára. Demográfiai eloszlásukat az 5. ábra szemlélteti, mely szerint a kezeléskor a betegek átlagéletkora 57,8 év (tartomány: 29-87 év) volt.




**5. ábra Az MS-CRT-vel kezelt beteg életkora a kezelés idején**

A multidiszciplináris onko-team mindegyik beteg esetén a teljes emlőre 2-1,8 Gy frakciódózisban leadott 50-50,4 Gy sugárkezelés mellett döntött. A vizsgált nyirokcsomó státusznak megfelelően a céltérfogat nem terjedt ki a supraclavicularis illetve a mammaria interna nyirokcsomókra.

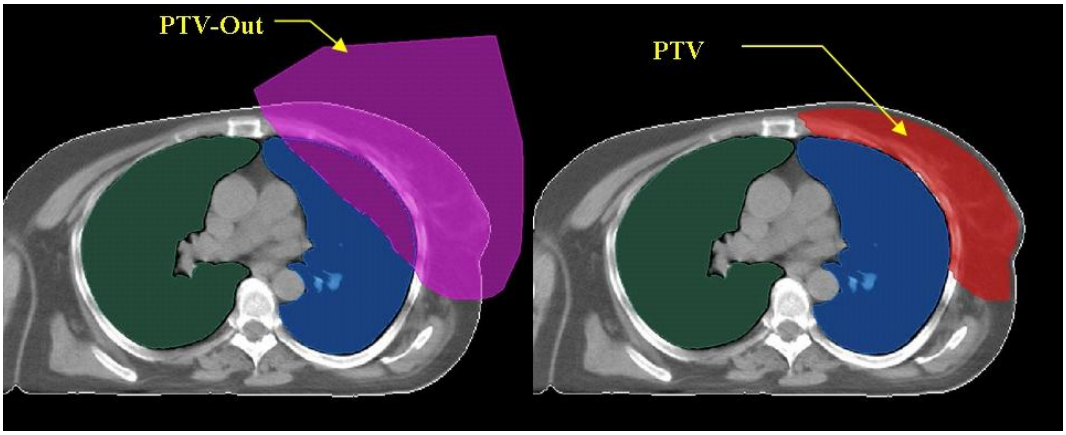
A betegeket minden esetben az ORFIT™ AIO (All In One) Solution (Orfit Industries, Wijnegem, Belgium) betegrögzítő rendszer segítségével pozícionáltuk úgy, hogy a kezelendő emlő (továbbiakban azonosoldali) felőli kézzel a fej mögötti rögzítőkart megmarkolva kényelmesen feküdt a beteg az emlőtámaszon.

A tervezéses CT ebben a pozícióban, spirál üzemmódban 10 mm-es szeletvastagsággal történt Picker™ PQ 5000 (Cleveland, OH, Amerikai Egyesült Államok), Siemens Somatom Plus4™ (Erlangen, Németország) vagy GE HiSpeed Dual™, (Fairfield, Connecticut) típusú CT-vel. Az elkészült felvételeket digitális úton továbbítottuk a tervezőrendszerbe (Elekta PrecisePLAN™ 2.02/2.03, Crawley, UK).

## 4.1. A kontúrozás

A tervezési folyamat első lépéseként a céltérfogattal azonos régióban található rizikószervek berajzolása történt, így az azonosoldali tüdő, ellenoldali tüdő, a teljes szív valamint az ellenoldali emlőállomány. A tervértékeléshez fontos normál szövet dózisterhelését a tervezőrendszerben lévő ún. „unspecified tissue”-t felhasználva értékeltük, amely a testkontúron belül az összes nem kontúrozott területet foglalta magába.

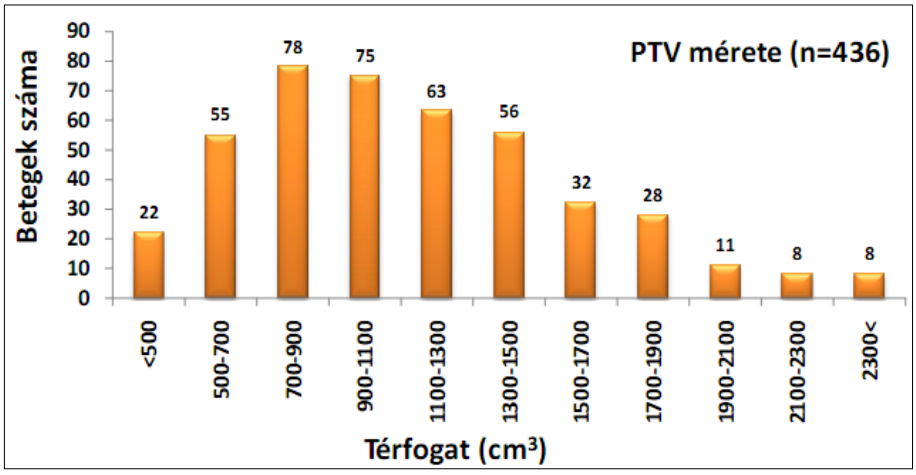
A céltérfogat meghatározásához első lépésként ún. segéd-struktúrát (dummy-structure) definiáltunk. Azokon a CT szeleteken, amelyeken a végleges céltérfogat is látható volt, a „PTV-Out”-nak nevezett segéd-struktúrát kontúroztunk. Ezt a segéd-struktúrát minden szeleten a sternum, valamint az axilla vonalában precízen (a kívánt céltérfogat kontúrjával megegyező módon), míg a tüdőben és a testkontúron kívül pár pont segítségével határoltuk. A következő lépésben a létrehozott struktúrából a tervezőrendszer segítségével automatikusan generáltuk a végleges céltérfogatot, úgy hogy a „PTV-Out”-ot uniformális 0 cm-es margóval megnövelve (vagy csökkentve), az azonosoldali tüdőfelet kihagyva, 2 mm-es bőrmargót (tervezőrendszerben: „skin margin”-t) alkalmaztuk (6. ábra).




**6. ábra A céltérfogat definiálását segítő "PTV-out" struktúra (bal) és a végleges PTV kontúr (jobb)**

Az így elkészült végleges tervezéses céltérfogat (PTV) határai a hagyományos ajánlásával megegyezőek lettek: a sternum közepe, a középső axillaris vonal, a clavicula-fej alsó szintje, 2 cm-rel az ellenoldali alsó emlőredő alatti vonal, sugárirányban pedig a bőr alatt 2 mm, illetve a lágyszövet-borda és a

tüdő találkozása. A PTV mérete így átlagosan 1130 $cm^3$ lett (tartomány: 279-3028 $cm^3$, ebből 10 beteg 2200 $cm^3$ felett).



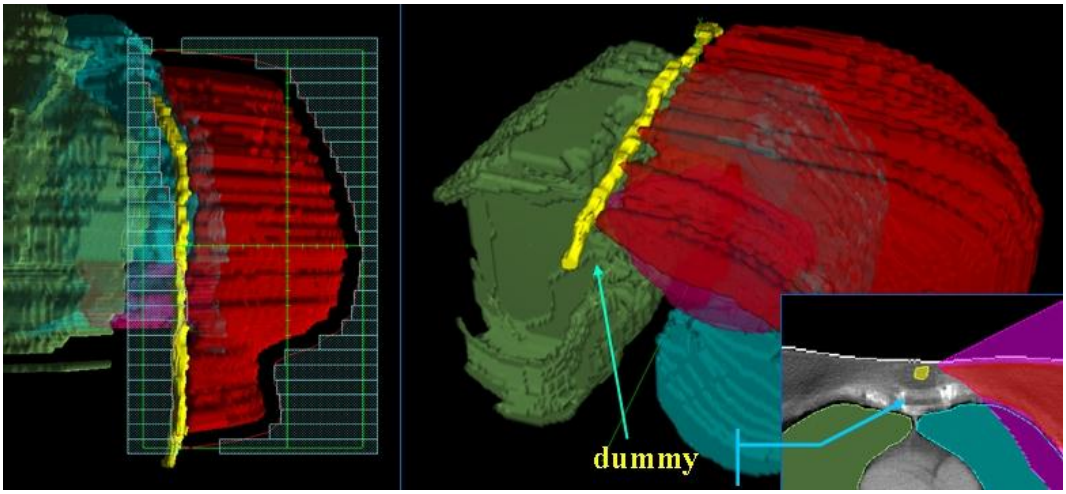

**7. ábra A PTV méretének eloszlása a 436 beteg terve alapján**

## *4.2. A Multiszegmentált tervezés*

Az előírt összdózis mindegyik beteg esetében 50,4 Gy volt, 1,8 Gy napi dózissal. Az dóziselőírás a PTV DVH szerinti átlagdózisára történt.

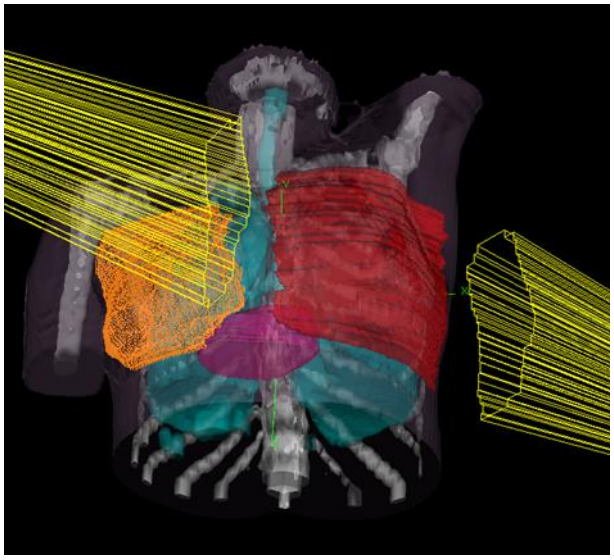
### 4.2.1. A háromdimenziós eljárás

A tervezés első lépéseként az isocenter meghatározása történt, amelyet a PTV geometriai közepén rögzítettünk. A szakirodalomban publikált közlemény (57) alapján két (mediális és laterális) 6 MV energiájú nyílt mezőt definiáltunk úgy, hogy a belső, divergens mezőhatárolók szerint illesztettük egymáshoz a két mezőt. Az optimális gantry állás megállapításához a mezőirányú nézetből (BEV) határoztuk meg azt az irányt, ahol a legkisebb volt a PTV vetülete. Ezen felül további segéd-struktúrát definiáltunk, amelyet „középvonal”-nak neveztünk. A középvonal valójában a sternum és a bőrfelszín közti távolság felénél berajzolt kis körökből álló segéd-struktúra (általában a jugulum magasságától az céltérfogat alá 2-3 cm-el rajzolva), amely az ideális gantry állás definiálása mellett, segítséget nyújtott az ellenoldali emlő maximális dózisának a csökkentéséhez (8. ábra).




**8. ábra A középvonal "dummy" struktúra (sárga), segítség az ideális gantry állás megtalálásához**

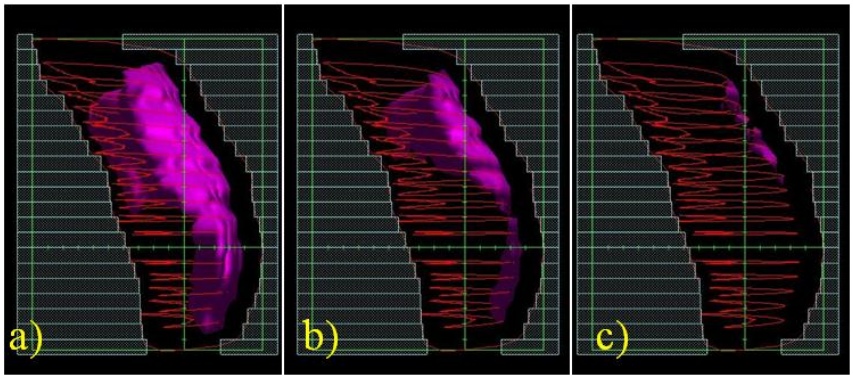
A két MLC mezőkontúr kialakításához a következő aszimmetrikus margót alkalmaztuk a PTV körül: 1,5 cm a bőrfelszínhez közelebb eső részénél, 0 cm a tüdő, valamint a szív oldaláról, 1 cm crainalis illetve caudális irányból. A két mező által elérhető legoptimálisabb dóziseloszlás meghatározásához a tervezőrendszer kumulatív DVH alapú IMRT Optimizer modulját használtuk fel. Az IMRT Optimizer közvetlenül az MU-k alapján számítja a vizsgált berajzolt térfogatokra eső dózist, valamint ezek teljesülését az előírás illetve relatív prioritás függvényében. Az optimizálási folyamat részeként egyetlen paraméterezett célként az 50.4 Gy PTV átlagdózist rögzítettük, míg az összes többi berajzolt szervet, valamint az „unspecified tissue"-t csak megjelenítettük. Az optimizálást követően ellenőriztük, hogy a PTV maximális dózisa magasabb-e bármely egyéb vizsgált struktúráénál, azaz a globális maximum dózis a céltérfogaton belülre esik-e. Amennyiben ez nem teljesült úgy manuálisan korrigáltuk a két mező dózissúlyozását addig, amíg az előbbi feltétel nem teljesült. A relatív dózisskála rögzítéséhez az első optimizálás után kiválasztottunk egy olyan dózispontot, amelyre teljesülnek az ICRU referencia pont kritériumai. Ez az isocenterhez közeli, az előírt dózist megkapó pont lett, melynek segítségével a 100%-os isodózishoz rendeltük az 50,4 Gy előírt dózist. A háromdimenziós konformális tervet későbbi kiértékelés céljából ekkor elmentettük.



**9.ábra A 3D-CRT terv rekonsrukciós nézete: a célterület (piros), rizikószervek (narancs, lila, kék) és a besugárzási mezők (sárga)**

### 4.2.2. A multiszegmentált eljárás

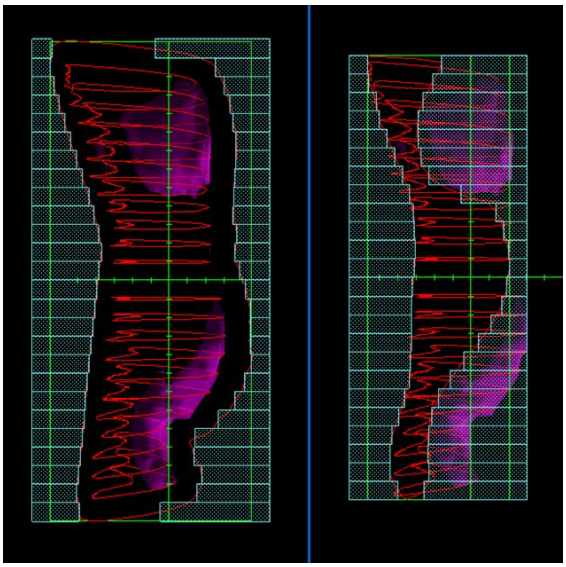
A multiszegmentált tervet a háromdimenziós optimizált tervből származtattuk, minden egyes beteg esetében individuálisan. Az eljárás első lépéseként az optimizált isodózis eloszlás alapján megjelenítettünk egy manuálisan kiválasztott dózisfelhőt (az előírt dózis 106% és 109% között). Ennek a dózisfelhőnek a BEV-ből elegendően nagynak kellett lennie, de nem annyira, hogy a céltérfogat 50%-ánál többet takarjon.(10. ábra).




**10. ábra BEV-ből a megfelelő dózisfelhők (lila) keresése almező generálásra: a) túl nagy (103%) b) ideális (106%) c) túl kicsi (110%)**

Az így 3D-ben megjelenített dózisfelhő alakjához igazítottuk a mediális almező határait (a nyílt mediális mezővel azonos gantry, collimator és asztal

pozíció mellett 11. ábra). A kialakított három (két fő- és egy al-)szegmenssel újfent elvégeztük az tervezőrendszerbe épített optimizálást, a korábbival megegyező feltételekre. A multiszegmentált tervezés folytatásaként az újonnan optimizált dóziseloszláshoz új dózisfelhőt választottunk, hogy a laterális mezőhöz alszegmenst alakítsunk ki az ismertetett módon.

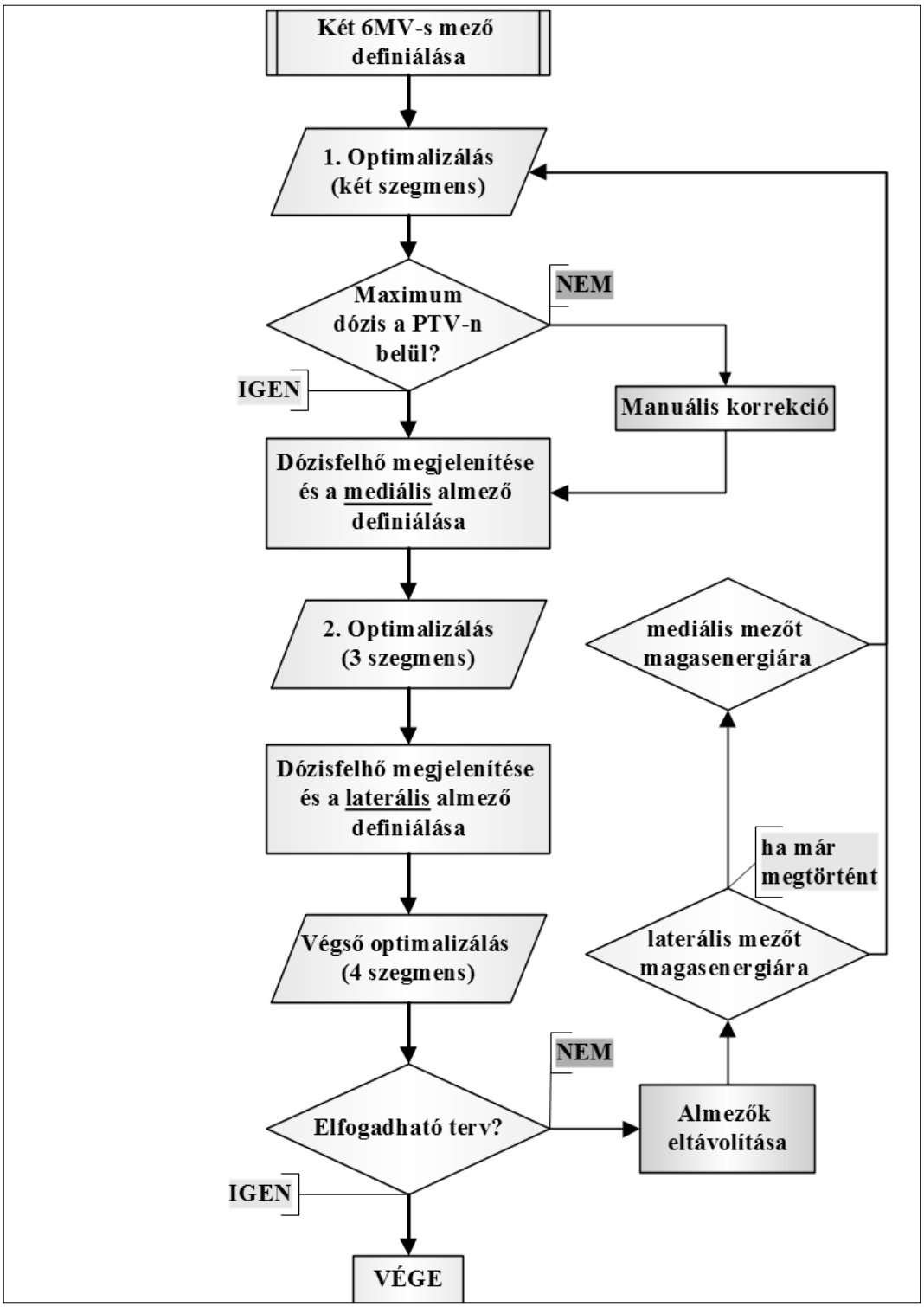


**11. ábra Mediális mező BEV főszegmens (bal) és a dózisfelhőhöz illesztett almező (jobb)**

Végül a 4 mező (vagy szegmens) ideális súlyozását az optimizációs modul segítségével határoztuk meg. Az alszegmensek minden esetben legalább 2 MU-s súlyozással szerepeltek, mivel ez alatti érték pontatlan dóziskezelést eredményezhet, illetve dozimetriai hatása elenyészően alacsony.

Számos beteg esetében (általában 1600 $cm^3$ feletti PTV esetén) a két 6 MV-s mező kumulatív hatása nem eredményezett homogén dóziseloszlást a céltérfogaton belül, ekkor a két almezőt eltávolítottuk, majd először a laterális mezőnek magasabb MV-s fotonenergiát választottunk és az egész multiszegmenses optimizációt megismételtük. A laterális mező változtatását az indokolja, hogy a tervezéses céltérfogat besugarazásához rendszerint az axilla irányából kb. 2-6 cm normál szövetet szükséges „átsugarazni”, amelyhez az említett esetekben a nagyobb áthatolóképességű, magasabb energiájú fotonnyaláb effektívebben használható. Azonban ilyen változtatás mellett is előfordult, hogy az optimizálási folyamat nem vezetett elfogadható dóziseloszláshoz, ekkor az új almezők eltávolítása után a mediális mező energiáját is magasabb energiájúra

változtattuk és megismételtük a tervezési folyamatot. Az így végrehajtott tervezés rendszerint a kívánt eredményre vezetett. A 12. ábra reprezentálja a tervezéskor alkalmazott kvázi-lineáris gondolatmentet.




**12. ábra Az MS-CRT tervezés logikai gondolatmenete**

A tervek minőségi értékelésének részeként a dóziseloszlás ellenőrzése (a CT szeleteken és háromdimenziós nézetben) valamint a DVH elemzése történt a PTV-re, valamint az összes rizikószervre (beleértve az „unspecified tissue”-t is). A PTV lefedettség kvantitatív értékelését az ICRU 50 (39) ajánlása szerint az alábbiak dokumentálása mellett végeztük:

1. A PTV azon hányada, amely az előírt dózis 95-107%-a közé esik (47,88-53,93 Gy közé) ($PTV_{D95-107\%}$)
2. A PTV azon hányada, amely az előírt dózis 95%-ánál kevesebb dózist kapott ($PTV_{<D95\%}$)
3. A PTV-n belüli túldozírozott térfogat hányada ($PTV_{>D107\%}$)
4. A PTV maximális dózisa ($PTV_{DMAX}$)

A rizikószervek vizsgálatához az emlőbesugárzáshoz tartozó intenzitásmodulált terápia küszöbértékeit vettük alapul, azaz:

5. Az azonosoldali tüdőfél átlagdózisa <10 Gy (58)
6. Az ellenoldali tüdőfél átlagdózisa <1 Gy (58)
7. Az ellenoldali emlőállomány átlagdózisa <1 Gy (58)
8. A szív átlagdózisa (baloldali emlődaganat esetén) <3 Gy
9. A normálszövet maximum dózisa <$PTV_{DMAX}$ (azaz a globális maximum dózis a céltérfogaton belülre esik)

A háromdimenziós és a multiszegmentált terv értékelését minden esetben a kumulatív DVH említett (1-9) szempontjai szerint végeztük el. A kvantitatív statisztikai elemzés kétkarú t-teszt alapján történt, a $p < 0,05$ szignifikancia-szint mellett.

A tervezés átlagosan 15-20 percet igényelt, melynek eredményeképp két-két mediális és laterális fő- (magas MU-s) és al- (alacsony MU—s) szegmensből álló tervet készítettünk. A terveket a sugárterápiás team fogadta el az említett kritériumok figyelembevétele mellett.

## 4.3. *A kezelés alatti ellenőrzés*

A 436 beteg esetén az intézeti protokollnak megfelelően a kezelés alatt hetente egy alkalommal EPI készült, melyet a DRR-ekel vetítettünk össze. A kezelést befolyásoló pontatlanságok közül az egyik legkritikusabb a beteg napi

beállításának pontatlansága, ezért 2007 során 4 véletlenszerűen kiválasztott beteg esetén további ellenőrzést végeztünk, a következő két célból:

- az intézeti beállítási pontatlanságot felmérjük (és szükség esetén korrigáljuk az irodalmi adatokra alapozott értéket)
- Az intézetünkben rendelkezésre álló IR-alapon működő BrainLAB ExacTrac (BrainLAB AG, Heimstetten, Németország) rendszer segítségével tovább növeljük a beállítási pontosságot

A beállítási pontatlanság két tényezőből tevődik össze: a szisztematikus (SZH) és a random (RH) hibákból. Az SZH változatlan marad a betegkezelés során, mely akár egy kevésbé pontos isocenter meghatározó rendszer, vagy sugár- és fény-mező közötti eltérés eredménye is lehet. Egyszerűen úgy lehet megfogalmazni, hogy ez a hiba, ami nem függ az adott kezeléstől, vagy a kezelő személyzettől, mert ez a rendszer sajátossága, mely általában egy állandó vektor (irány és mérték) mennyiséggel jellemezhető. Az RH azonban a beteg mindennapi kezelésére vonatkozó és – nevéből is adódóan – változó az egyes betegek illetve kezelési napok között, így az eltérések térbeli eloszlásából adódóan összességében egyetlen – irány nélkül – mennyiséggel jellemezhető.

### 4.3.1. Standard pozícionálás és ellenőrzés

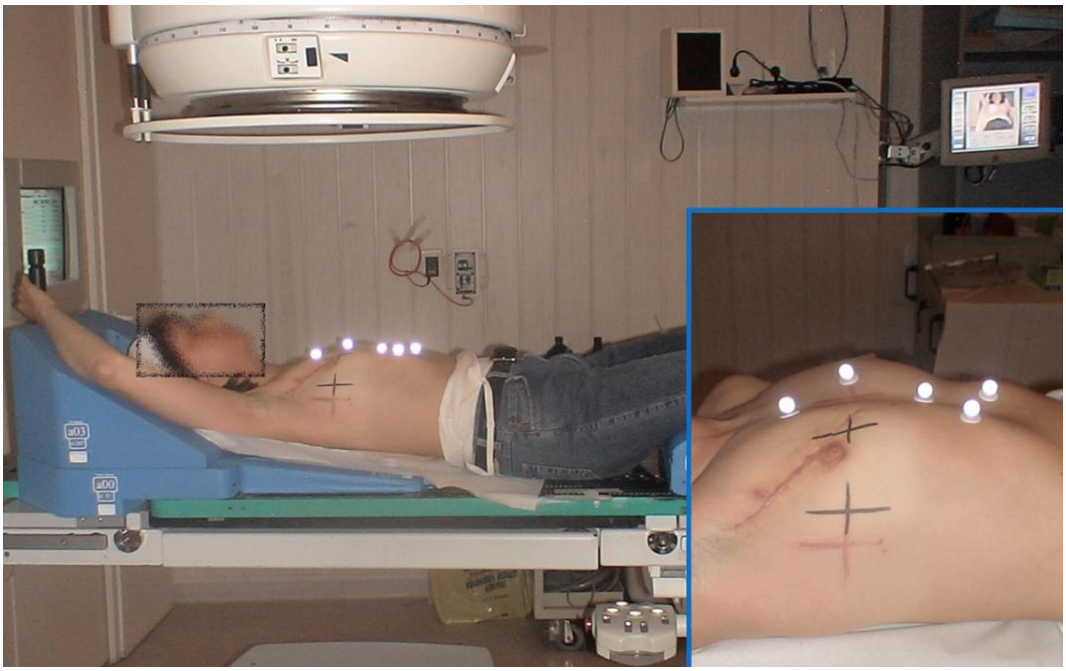
A lineáris gyorsító kezelőasztalán az első kezelés alkalmával mindegyik beteg esetében beállítottuk a hármas lézerrendszer segítségével a szimulált isocentert, majd az első (mediális) mező beállítása után egyeztettük, hogy a bőrfelszín vetületét a fénymező határa párhuzamosan követi-e. Amennyiben lényeges cranio-caudális (CC) irányú eltérést tapasztaltunk, longitudinális korrekciót végeztünk. Első kezeléskor az egyes (horizontális vagy vertikális) irány szerinti 5 mm-nél nagyobb eltérést korrigáltuk, majd szükség esetén az isocenter jelöléseket is módosítottuk a bőrfelszínen. A további kezelési napokon rögzítettük az előforduló cranio-caudális (CC), míg a ventro-dorsalis (VD) és medio-lateralis (ML) eltéréseket mindkét mező alapján.

### 4.3.2. ExacTrac rendszerrel kiegészített pozícionálás és ellenőrzés

Két beteg esetében a ST pozícionálást ExacTrac (ET) (43) rendszerrel egészítettük ki. Az első kezelés alkalmával a DRR-EPI eltérések mértékétől

függetlenül korrigáltunk, hogy a lehető legpontosabban pozícionáljuk a beteget, majd a kezelés végén a beteg bőrére 5 markert rögzítettünk (13. ábra), megjelölve festékkel a helyüket a következő szempontok alapján:

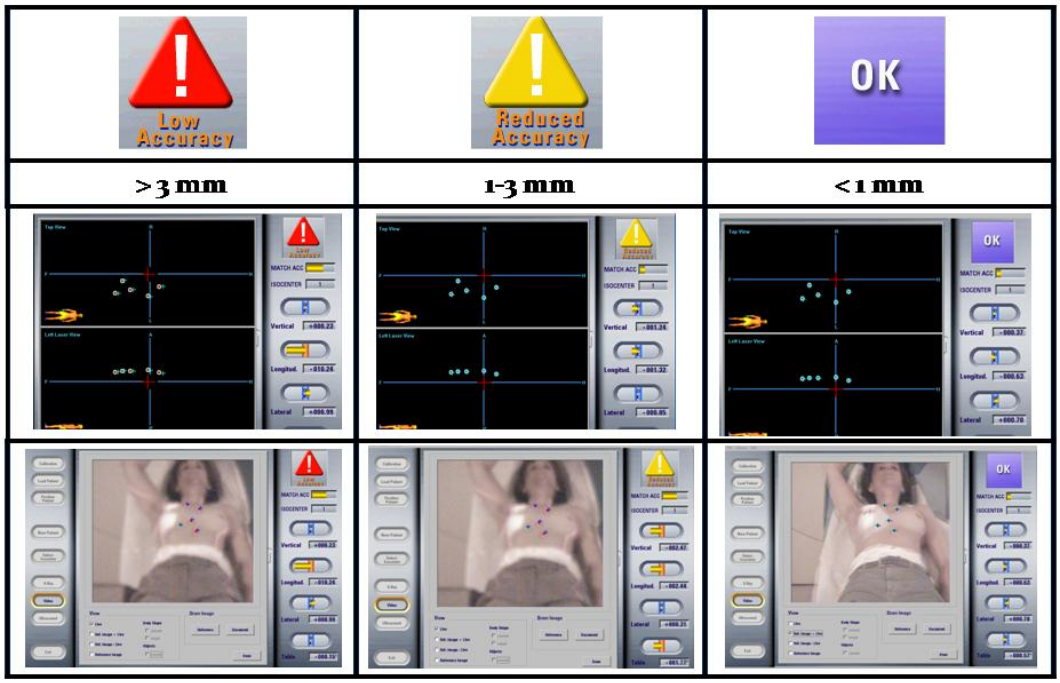
- Egyik marker sem lehet a belépő kezelési mezőkön belül
- Az 5 marker nem lehet egy síkban
- kb. 6-10 cm távolság legyen a markerek között
- lehetőség szerint csontos alapra rögzítsük



**13. ábra Az ET-vel kiegészített pozícionálás az ideálisan elhelyezett 5 IR-reflektív marker segítségével**

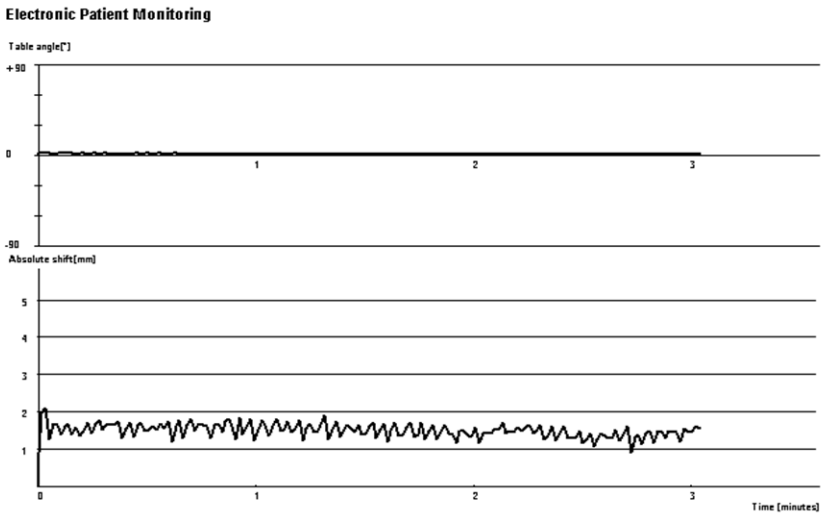
Az első napi (pontos) marker-pozíciókat a két infravörös- (IR) és egy video-kamerából álló rendszer rögzítette. A további kezelési napokon az 5 IR-reflektív marker alapján a rendszer a CC, VD és ML eltéréseket jelezte. Az együttes pontosság meghatározása a rendszer által hármas beosztás segítségével történt:

- 3 mm-nél nagyobb eltérés esetén „Low Accuracy”,
- 1-3 mm közötti eltérés esetén „Reduced Accuracy”, míg
- „OK” üzenetet 1 mm-en belül pontosság esetében jelzett (14. ábra).




**14. ábra Az ET rendszer pozícionálás pontosságának kijelzése és kategóriái**

Miután a beteget 1 mm-en belüli pontossággal („OK” jelzésen belül) pozícionáltuk, a mediális és laterális DRR-EPI összevetések alapján a tényleges CC, VD és ML eltéréseket rögzítettük mindegyik kezelési napon. Az ET rendszer további funkciója, hogy a teljes kezelési idő alatt monitorozza a marker pozíciókat, melyek alapján az aktuális eltéréseket egy időskálára vetíti. A napi pontosságot a DRR-EPI összevetésen felül az elkészült időskála-eltérés diagramok maximális és minimális értékének számtani közepével jellemeztük.




**15. ábra Az ET rendszer időskálán jelzett eltérése**

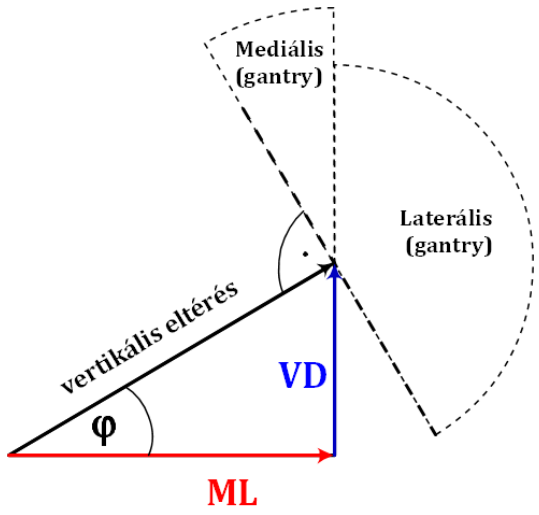
### 4.3.3. Biztonsági margó számítása

A kiválasztott 4 beteg esetében a pozíció pontosságának meghatározásához a kezelési mezők DRR-jeit és az EPID által nagyenergiás sugárzásból generált electronical portal image-eket (EPI) vetettük össze az iView (Elekta, Crawley, Egyesült Királyság) szoftver segítségével. A DRR-EPI összevetése alapján a szoftver horizontális és vertikális eltéréseket határoz meg, melyeket a mezőirány alapján lehet anatómiai irányokra konvertálni. A koplanáris-tangencionális mezőirányok miatt a horizontális eltérés közvetlenül a CC, míg a VD és ML eltérések kombinációja a vertikálisan észlelt pontatlanságnak feleltethető meg (16. ábra), a következő felső becslésre utaló trigonometrikus összefüggések alapján:

$$\text{vertikális eltérés} \cdot |\sin \varphi| = \mathbf{ML} \qquad [4]$$

$$\text{vertikális eltérés} \cdot |\cos \varphi| = \mathbf{VD} \qquad [5]$$

azaz geometriai megfontolásból a $VD^2 + ML^2 = \text{vertikális eltérés}^2$ közelítéssel éltünk.




**16. ábra A DRR-EPI vertikális eltérésének anatómiai irányokra vetítése**

Mivel a mediális és a laterális mező ellenőrzésekor – a különböző gantry állásokból illetve az esetleges rotációból fakadóan – különböző eltérések adódhattak, ezért a meghatározás részeként a két DRR-EPI összevetés alapján az előjeles összeget értelmeztük.

**1. táblázat A mediális és laterális eltérésekből származtatott napi átlagértékek összeg alapján**

$$\mathrm{CC} = \mathrm{CC_{med}} + \mathrm{CC_{lat}}$$

$$\mathrm{VD} = \mathrm{VD_{med}} + \mathrm{VD_{lat}}$$

$$\mathrm{ML} = \mathrm{ML_{med}} + \mathrm{ML_{lat}}$$

A rögzített napi eltérések alapján a szisztematikus (SZH) és a random (RH) hibát számítottuk. A SZH-t megfeleltettük a napi eltérések átlagával, míg az RH-t a szórással jellemeztük. Van Herk populáción (59) alapuló vizsgálata alapján az elégséges (95%-os) biztonsági margó (BM) meghatározható az SZH és RH kombinációjából a következő módon:

$$\mathbf{BM = 2,5 \cdot |SZH| + 0,7\ RH} \qquad \mathbf{[6]}$$

Mivel a kontúrozáskor használt szoftverek esetében különböző anatómiai irányba egyedi (ún. non-uniform) margó készítése is lehetséges, ezért non-uniform BM-et határoztunk meg, azaz mindhárom anatómiai irány szerint külön-külön értelmeztük a biztonsági margót.

Az ET rendszer szerinti időskála-eltérés értékelés alapján a szükséges SZH-t és RH-t, valamint uniform BM-et határoztunk meg (ezeket IR index-el jelöltük).

Ezek a mérések segítenek a szisztematikus (ezáltal kiszűrhető) hibák csökkentéséhez, így fontos részét képezik az MS-CRT technika bevezetéséhez szükséges ellenőrzéseknek.

## *4.4. A minőségbiztosítási rendszer vizsgálata*

A célkitűzésnek megfelelően a 3D-CRT-től elrugaszkodva a MS-CRT technika érdemi lépést jelent az IMRT irányába. Az új tervezési technika azonban csak akkor vezethető be klinikai használatba, ha a minőségbiztosítási rendszer megfelelő választ ad a változás következtében megjelenő kihívásokra. Más szóval mi módosul a korábbi állapothoz képest?

Az MS-CRT tervezésnek ilyen szempontból jól követhető következménye van, mivel egyetlen kritikus pontban tér el a 3D-CRT-re alapozott minőségellenőrzéstől, mégpedig az alszegmensekből adódó alacsony MU-s mezők tekintetében, melyek nem tekinthetőek a „standard” 3D-CRT részének. Így erre vonatkozó ellenőrző mérések bevezetése szükséges.

A lineáris gyorsító kalibrációs mérésekor a mérési elrendezésnek megfelelően 100 MU-t leadva ellenőrizzük, hogy az ionizációs kamra ténylegesen 100 cGy vízben elnyelt dózist mér-e, ami alapján, szükség esetén újrakalibráljuk a gyorsítót. A méréskor az aktuális hőmérséklet és légnyomás szerint korrigálunk. A konzisztencia ellenőrzést (háromszori azonos mérést) követően azonos elrendezés mellett különböző MU leadása során ellenőriztük a MU-dózis linearitást. Mindegyik MU értéken három mérést végeztünk, így a klinikai használatban előforduló teljes tartományt (különböző MU felbontásban) lefedtük a következő felosztással:

- 1-10 MU-s tartományban 1 MU-s lépésenként (alszegmens)
- 10-200 MU között 10 MU-s lépésközzel (3D-CRT/fő-szegmens)
- 300 MU-s mérés (szélsőséges eset)

Mivel az MS-CRT besugárzás-tervezésnél bizonyos esetekben nemcsak 6 MV-s foton energiát alkalmaztunk, így a mérési sorozatot 18 MV-s energiaszint mellett is megismételtük. A mérés alapján meghatároztuk azt a küszöb-MU értéket, amelyre mindhárom mérés esetén az eltérés elegendően alacsony (<2%), illetve az eltérések átlaga kisebb, mint 1%, hogy klinikai szituációban is biztonsággal használható legyen. Másodlagos célként a MU-dózis linearitást ellenőriztük, hogy a klinikai üzemmódban előforduló tartományában bizton állíthassuk, hogy a kalibráció pontos. A küszöbérték rendszeres ellenőrzése mellett valamint minőségbiztosítási rendszerbe való beépítésével az MS-CRT technika klinikai felhasználása előtt megteremthetők a biztonságos bevezethetőség feltételei.

## *4.5. Sugárterápiás stratégiaváltás következményei*

Az emlőbesugárzás kapcsán az elmúlt évtizedben a részletesebb sugárbiológiai ismeretek tükrében, több publikációban felvetették a hagyományos 50-50,4 Gy 2-1,8 Gy frakciódózisban kezelt emlőbesugárzás kizárólagos voltát. A parciális emlőbesugárzás esetén épp az LQ-modell ihlette az eltérő frakcionálási sémák bevezetését, arra alapozva, hogy az emlőállományra jellemző normál szövet $\alpha/\beta$ aránya relatíve magas, így akut mellékhatások magasabb frakciódózis esetén is jól tolerálhatóak. Ez az elgondolást az is alátámasztja, hogy a besugarazott volumen lényegesen kisebb (60), amely egyes esetekben egyenesen a külső besugárzási

hipofrakacionálási séma intersticiális brachyterápiás parciális emlőbesugárzásra lett átvetítve (61). Az így megtett kétlépéses váltás sugárbiológiai következménye azonban körültekintő ellenőrzést kíván, így az interpretációt két fő szempont figyelembevételével végeztem el: Az LQ-modell (sugárbiológia) alapján történő számítás, kiegészítve a célvolumenen belüli dózis-eloszlás szerinti kompenzációval. (homogenitás).

Ez alapján három kezelési stratégiának a sugárbiológiai vonatkozását számítottam a következő bemeneti paraméterekkel.

**2. táblázat Az LQ-modell-hez alkalmazott bemeneti paraméterek**

| | I. | II. | III. |
|---|---|---|---|
| **LQ-modell paraméterei** | külső WBI | külső APBI | brachy APBI |
| **Előírt összdózis** | 50 Gy | 37,5 Gy | 37,5 Gy |
| **Előírt frakciódózis** | 2 Gy | 3,75 Gy | 3,75 Gy |
| **Frakciók száma** | 25 | 10 | 10 |
| $\alpha/\beta_{tumor}$ (62) | | 10 | |
| $\alpha/\beta_{akut}$ | | 10 | |
| $\alpha/\beta_{késői}$ (63) | | 3 (fibrosis: 2, teleangiectasia: 4) | |

Ezt a számítást azonban az eltérő stratégiákból adódóan egy dózismódosító faktorral (DMF) korrigáltam – Nag és Gupta (1999,(64)) munkájából kiindulva –, így az érintett (és identikusnak tekintendő) céltérfogaton belüli dózisváltozást szimuláltam nemcsak a HDR brachyterápiás, hanem a külső besugárzókkal történő kezelésekre is. Ezt a lépést alátámasztja, hogy az LQ-modell bemeneti értékei in-vitro méréseken alapulnak, így a DMF segítségével a klinikai interpretáció pontosabb képet ad. A DMF értéket az előírt dózishoz képest százalékos értékben adtam meg. Ebből következtetve az LQ-modell következő módosított változatát alkalmaztam:

$$\boldsymbol{BED_{DMF} = n \cdot d \cdot DMF \cdot \left(1 + \frac{d \cdot DMF}{\alpha/\beta}\right)} \qquad [7]$$

$$\boldsymbol{Dose_{equivalent_{DMF}} = \frac{BED_{DMF}}{1 + \frac{d \cdot DMF}{\alpha/\beta}}} \qquad [8]$$

A külső sugárterápia esetében az ICRU ajánlásoknak megfelelő cél a 95-107% dózishatárok közötti dóziseloszlás kialakítása, így a 90-110% DMF határok megfelelően reprezentálják a klinikai szituációban előforduló inhomogenitást. A HDR intersticiális brachyterápia esetében lényegesen nagyobb dóziseltérések alakulnak ki, mivel az egyes tűk körül keletkező koncentrikus (és hirtelen) dózisesés kompenzálására 6-12 (általában két sorban elhelyezett) tűre van szükség. Ennek figyelembevételével a DMF érték meghatározásához a két szélsőértéket az intersticiális tű közvetlen közelében szélsőségesen magasnak (250-300%-a az előírt dózisnak), míg a bőrfelszínhez közeli (de a klinikai céltérfogatba eső) területet alacsonynak (20-30%) vettem.

**3. táblázat a DMF határai a kiegészített LQ-modellhez**

| | I. | II. | III. |
|---|---|---|---|
| **LQ-modell paraméterei** | külső WBI | külső APBI | brachy APBI |
| **DMF határok (%)** | 90-110% | 90-110% | 20-200% |

Összefoglalva, az LQ-modell in-vitro értékeit klinikai paraméterekkel árnyalva, az emlő sugárterápiás stratégiaváltása (frakcionálás, külső-brachy) reprezentatív betekintést engedhet (elsősorban) a késői mellékhatás kialakulásának valószínűségére.

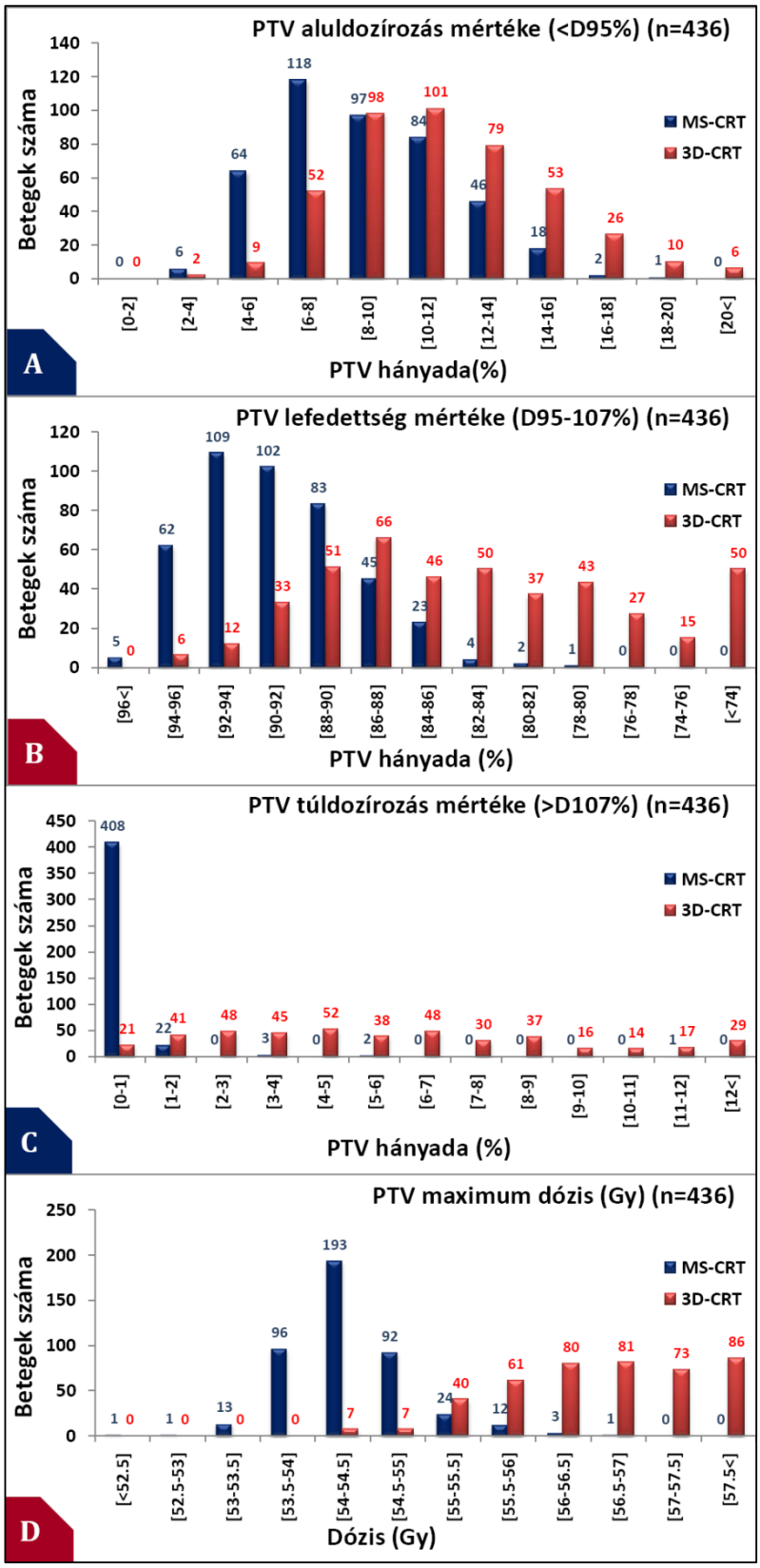
# 5. Eredmények

## *5.1. 3D vs. MS-CRT tervezés*

A két tervezési technika eredményeinek összevetését két fő szempont szerint végeztük el. Elsődleges cél a céltérfogat minél homogénebb dózisellátása volt 50.4 Gy összdózissal, másodlagos a rizikószervek valamint a céltérfogaton kívüli normálszövet dózisterhelésének csökkentése.

### 5.1.1. PTV ellátottság összevetése

A PTV-re vonatkozó 3 volumetrikus ($PTV_{<D95\%}$,$PTV_{D95-107\%}$ és $PTV_{>D107\%}$) és egy nevezetes pont-ra ($PTV_{DMAX}$) vonatkozó adat mind a 436 beteg esetében kedvezőbb értéket mutatott az MS-CRT tervezés esetén. A homogénebb céltérfogat az aluldozírozott térfogat arány 11,4%-ról (SD:3,4) 8,8%-ra (SD:2,8) csökkenésében, míg az ICRU előírás szerinti dózisértékek közé eső volumen 82.8%-ról (SD: 6,7) 90,9%-ra (SD:3,0) emelkedésében nyilvánult meg legszembetűnőbben. A túldozírozott volumen arányait összevetve a 3D-CRT tervezés esetén tapasztalt 5,9%-os (SD: 3,8) értékről 0,3%-ra (SD: 0,8) csökkent, mialatt a PTV maximum dózisa is hasonlóan kedvező változást mutatott (56,6 Gy-ről 54,4 Gy-re redukálódott (SD: 1,1 és 0,7). A statisztikai elemzés (kétkarú t-teszt) alapján kivétel nélkül mindegyik változás statisztikailag szignifikáns ($p<0,0001$). A céltérfogat kedvezőbb homogenitása mellett a paraméterekre vonatkozó standard deviáció alacsony értékei az MS-CRT tervezési technika individuális esetekre való könnyű adoptálását, valamint a hatásos reprodukálhatóságot támasztják alá. Összegezve az elsődleges tervezési cél – homogénebb céltérfogat ellátás – teljesült (17. ábra).

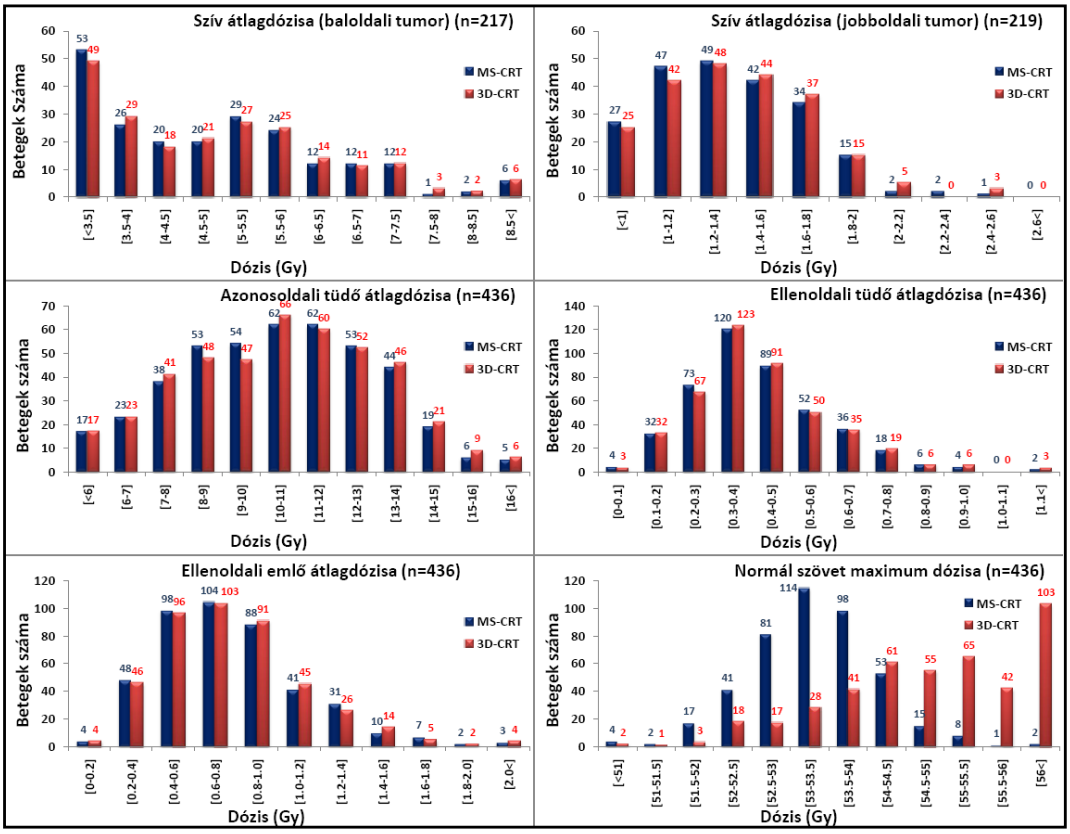



**17. ábra PTV dozimetriai paramétereinek összevetése, 3D-CRT vs. MS-CRT (A: aluldozírozás, B: lefedettség, C: túldozírozás, D: maximum dózis)**

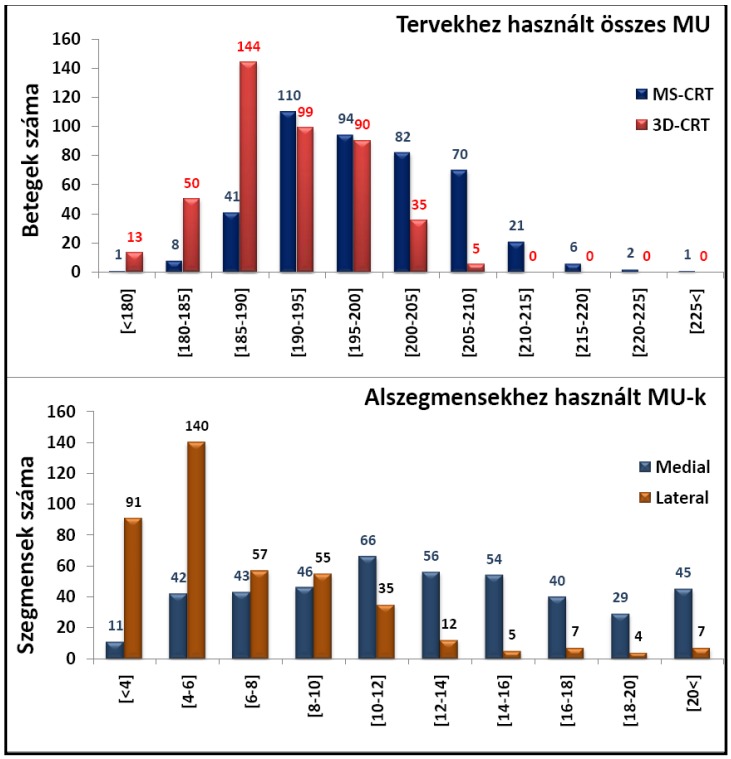
### 5.1.2. Normál szövet dózisterhelése

A rizikószervek (teljes szív, azonos oldali tüdő, ellenoldali tüdő és emlőállomány) átlagdózisai nem mutattak statisztikailag illetve klinikailag szignifikáns eltérést a két tervezési módszer között. Így az átlagdózisok rendre (3D-CRT vs. MS-CRT) a következőképp alakultak: azonos oldali tüdő esetén 10,5 Gy (SD: 2,6) illetve 10.4 Gy (SD: 2,5), ellenoldali tüdőre 0,4 Gy (SD: 0,4) vs. 0,4 Gy (SD: 0,2), ellenoldali emlőállományra 0,8 Gy (SD: 0,4) illetve 0,8 Gy (SD: 0,4). A teljes szív átlagdózisa azonos értéket eredményezett a két technikát összehasonlítva, így baloldali daganat esetén (217 beteg) 4,8 Gy (SD: 1,7), míg jobboldali lokalizáció mellett (216 beteg) 1,4 Gy (SD: 0,3). A céltérfogaton és rizikószerveken kívüli normál szövetek („unspecified tissue”) dózismaximumának vizsgálata az MS-CRT tervekre kedvező eredményeket mutatott. A 3D-CRT tervezésből adódó normálszöveti maximum dózis a multiszegmentált megoldással 54,9 Gy-ről (SD: 1,5) lecsökkent 53.3 Gy-re (SD: 0,7), mely változás egyben statisztikailag szignifikáns is. A tervezés másodlagos célja azonban a részsikerre alapozva teljesült (18. ábra).

A kontúrozást követő sugárterápiás tervezés átlagosan 15-20 percet vett igénybe betegenként. A 3D-CRT tervekhez átlagosan 191.1 MU-ra (SD: 6,2) volt szükség, ami – elsősorban az átlagosan 9.8 MU-s (SD: 5,7) alszegmensek (19. ábra) következtében – 198,7 MU-ra (SD: 7,7) emelkedett MS-CRT használva. Így ez a bemutatott eredmény átlagosan 7,6 MU-s (SD: 4,0) többlettel elérhető, ami 4,2 %-os MU (szélsőértékek: 3,2-9,9%%) össznövekedés a 3D-CRT-hez képest.




**18. ábra A rizikószervek átlagdózisának és a normálszövet maximumdózisának alakulása 3D-CRT vs. MS-CRT alapján**




**19. ábra A teljes tervhez és az alszegmensekhez felhasznált MU-k száma**

**4. táblázat A 3D-CRT és az MS-CRT eredményeinek összehasonlítása 436 beteg terve alapján**

| | 3D-CRT | MS-CRT | p-érték | Szignifikáns? |
|---|---|---|---|---|
| *Céltérfogat* | | | | |
| **$PTV_{95-107\%}$** | 82.8 (6.7) | 90.9 (3.0) | < 0.0001 | Igen |
| **$PTV_{<95\%}$** | 11.4 (3.4) | 8.8 (2.8) | < 0.0001 | Igen |
| **$PTV_{>107\ \%}$** | 5.9 (3.2) | 0.3 (0.8) | < 0.0001 | Igen |
| **$PTV_{MAX}$** | 56.6 (1.1) | 54.3 (0.5) | < 0.0001 | Igen |
| *Rizikószervek* | | | | |
| **azonoso. tüdő** | 10.5 (2.6) | 10.4 (2.5) | 0.57 | **Nem** |
| **elleno. tüdő** | 0.4 (0.4) | 0.4 (0.2) | 1 | **Nem** |
| **elleno. emlő** | 0.8 (0.4) | 0.8 (0.3) | 1 | **Nem** |
| **szív (balo. tumor)** | 4.8 (1.7) | 4.8 (1.7) | 1 | **Nem** |
| **szív (jobbo. tumor)** | 1.4 (0.3) | 1.4 (0.3) | 1 | **Nem** |
| **normál szövet max** | 54.9 (1.5) | 53.3 (0.8) | < 0.0001 | Igen |
| **Összes MU** | **191.1 (6.2)** | **198.7 (7.7)** | | |

Az MS-CRT kezelések átlagosan 10 percet vettek igénybe, melyek során minden esetben először a főszegmens, majd ezt követően az alszegmens került kezelésre.

## *5.2. Standard vs. ExacTrac pozícionálás*

A multiszegmentált tervekkel kezelt betegek közül 4 esetben minden kezelési napon pozíció ellenőrzést hajtottunk végre. A négy beteg közül kettő esetében az ST beállítást ET pozícionálással egészítettük ki. Az ST-t alkalmazva a CC, VD és ML irányban -2,9; 1,9 és 1,5 mm-es SZH-t észleltünk, míg ez az érték ET pozícionálás esetében -0,7; 0 és 0 mm volt. Az RH értékek is kedvező csökkenést mutattak: ST esetén 3,6; 4,6 és 4,8 mm-ről ET használva 1,4; 1,7 és 2,1 mm-re változtak. Az így származtatott BM-ek ST esetében 9,8; 8,0 és 7,1 mm, míg ET esetén 2,7; 1,2 és 1,5 mm lett.

**5. táblázat A származtatott SZH, RH és BM háromirányú értékei**

| Standard pozícionálás (CC, VD, ML) eltérés mm-ben | ExacTrac-kel kiegészített (CC, VD, ML) eltérés mm-ben |
|---|---|
| $SZH_{ST} = (-2{,}9; 1{,}9; 1{,}5)$ | $SZH_{ET} = (-0{,}7; 0; 0)$ |
| $RH_{ST} = (3{,}6; 4{,}6; 4{,}8)$ | $RH_{ET} = (1{,}4; 1{,}7; 2{,}1)$ |
| $BM_{ST} = (9{,}8; 8{,}0; 7{,}1)$ | $BM_{ET} = (2{,}7; 1{,}2; 1{,}5)$ |

Az IR kamera által rögzített időskála alapján az eltérésekből származtatott SZ, RH és BM rendre 2,1 mm, 0,9 mm illetve 5,7 mm lett.

Tolerálhatóság szempontjából a markerek nem okoztak kellemetlenséget a két résztvevő betegnek, azonban mindennapi pontos felhelyezésük átlagosan 2 perccel, azaz mintegy 20%-kal növelték a teljes kezelési időt. Az ET-vel kiegészített pozícionálás a kontroll csoporthoz képest a két bevont beteg esetén minden irányban 6,6-7,1 mm-el csökkentette a (legkisebb) biztonsági margót, ezen felül a szisztematikus hibát majdnem teljes egészében kiküszöbölte.

## *5.3. Az MU-dózis linearitás*

A minőségbiztosítási rendszer kiegészítésekor (2005-ben) bevezető méréseket végeztem, mely alapján a 6 MV-s fotonenergia MU-dózis linearitás ellenőrzésekor mindegyik mérés alkalmával 2%-nál kisebb eltérést mértem a várt dózis értékhez képest. Az eltérések átlagában 1 MU esetén 1,42%-os, míg 2 MU és afeletti leadott sugárzás esetén 1% alatti eredményt tapasztaltam.

**6. táblázat A 6MV-s fotonenergia 1-10 MU-hoz tartozó linearitása**

| 6 MV | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **MU** | 1. mérés eltérés | 2. mérés eltérés | 3. mérés eltérés | eltérések átlaga |
| **1** | 1,65% | 1,16% | 1,46% | 1,42% |
| **2** | -0,08% | 1,16% | 0,56% | 0,55% |
| **3** | 0,43% | 0,40% | 0,86% | 0,56% |
| **4** | 0,39% | 0,76% | 1,03% | 0,73% |
| **5** | 0,26% | 0,46% | 0,40% | 0,38% |
| **6** | 0,18% | 0,66% | 0,58% | 0,47% |
| **7** | 0,42% | 0,55% | 0,51% | 0,49% |
| **8** | 0,03% | 0,36% | 0,28% | 0,22% |
| **9** | 0,09% | 0,15% | 0,24% | 0,16% |
| **10** | 0,26% | 0,36% | 0,46% | 0,36% |

A 18 MV foton energia ellenőrzése során a mérés alakalmával 2 MU és afeletti sugárzás esetén az egyes mérési eltérések nem haladták meg a 2%-ot, valamit az átlagos eltérések 1-2 MU-s sugárzás esetén emelkedtek 1% fölé.

**7. táblázat A 18 MV-s fotonenergia 1-10 MU-hoz tartozó linearitása**

| 18 MV | | | | |
|---|---|---|---|---|
| MU | 1. mérés eltérés | 2. mérés eltérés | 3. mérés eltérés | eltérések átlaga |
| 1 | 7,68% | 3,36% | 2,40% | 4,48% |
| 2 | 0,67% | 1,01% | 1,63% | 1,10% |
| 3 | 1,18% | 0,67% | 1,02% | 0,96% |
| 4 | 0,43% | 0,67% | 1,42% | 0,84% |
| 5 | 0,52% | 0,52% | 0,67% | 0,57% |
| 6 | 0,96% | 0,05% | 0,40% | 0,47% |
| 7 | 0,47% | 0,12% | 0,15% | 0,25% |
| 8 | 0,22% | 0,67% | 0,25% | 0,38% |
| 9 | 0,46% | 0,32% | 0,62% | 0,47% |
| 10 | 0,29% | 0,29% | 0,00% | 0,19% |

A bevezető mérések tapasztalata alapján a minőségellenőrzési rendszert kiegészítettük az alacsony MU-s mezők dózislinearitásának mérésére irányuló rendszeres ellenőrzésekkel, hogy a kezdeti mérések alapján a szükséges ellenőrzési szintet fenntartsuk.

## *5.4. Sugárbiológiai számítás eredménye*

### 5.4.1. Frakcionálás váltása

Az LQ-modell alapján elvégzett számítás a 25x2 Gy-es és 10x3,75 Gy-es frakcionálás esetén a BED tumorra ($\alpha/\beta$=10) vonatkoztatott értéke az 50 Gy előírt dózis esetén kedvezőbb értéket mutat **azonos volumetrikus dóziseloszlás** esetén. A DMF értékek 0,8-1,1 közötti változás eredményeképp a 25x2 Gy-es séma 46,4-67,1 Gy-es BED határok között mozog, míg ez az érték 39,0-58,27 Gy-es BED-re csökken 10x3,75 Gy-es dozírozásnál. Ez alapján azonos dóziseloszlás esetén a nagyobb frakciódózis 13-16%-al csökkenti a sugárkezelés BED értékét. A késői mellékhatások kialakulásának (átlagos érték $\alpha/\beta$=3) tekintetében a két sugárkezelési frakcionálás identikusnak tekinthető: 25 frakcióban leadott 50Gy-es teljes dózis esetén 61,33-95,33 Gy BED, míg 10 frakcióban közölt 37,5 Gy mellett 60,0-97,97 Gy BED. A számítás alapján kizárólag a frakcionálási séma változtatása (külső besugárzási megoldás esetén) 25x2Gy-ről 10x3,75 Gy-re a

tumorra vonatkozó biológiai hatás csökkenése mellett azonos késői mellékhatás valószínűségének változatlanságát eredményezi.

### 5.4.2. Frakcionálás és sugárterápiás modalitás váltás

A frakcionálási stratégián felül a külső modalitásról brachyterápiára váltás esetén két korrekció szükséges a BED kalkuláció során

- dózis határok reprezentálása (DMF határ kiterjesztése)
- volumetrikus dózis-eloszlás értelmezése (DVH alapján)

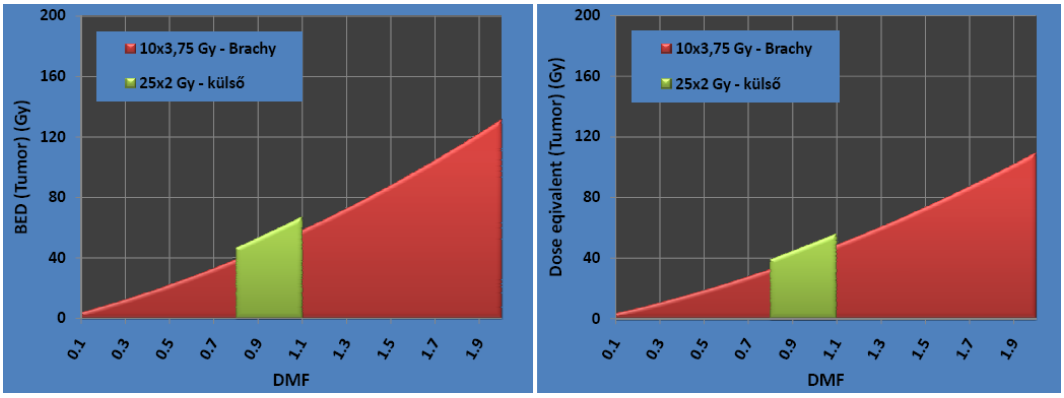
A DMF kiterjesztésével az azonos céltérfogatra vonatkoztatott fizikai és biológiai dózisekvivalens reprezentáció alapján klinikai szempontból lényeges hogy a tumorágyra vonatkozó BED homogenitás határértékei 3,89-131,25 Gy közé esnek, míg a késői mellékhatás esetén ez az érték 4,22-262,50 Gy-re változik.

Az ekvivalens dózis esetén hasonló drasztikus szélsőértékeket tapasztaltunk: tumorágyra 3,24-109,38 Gy, a késő mellékhatásra 2,53-157,50 Gy közötti értékeket mutat.

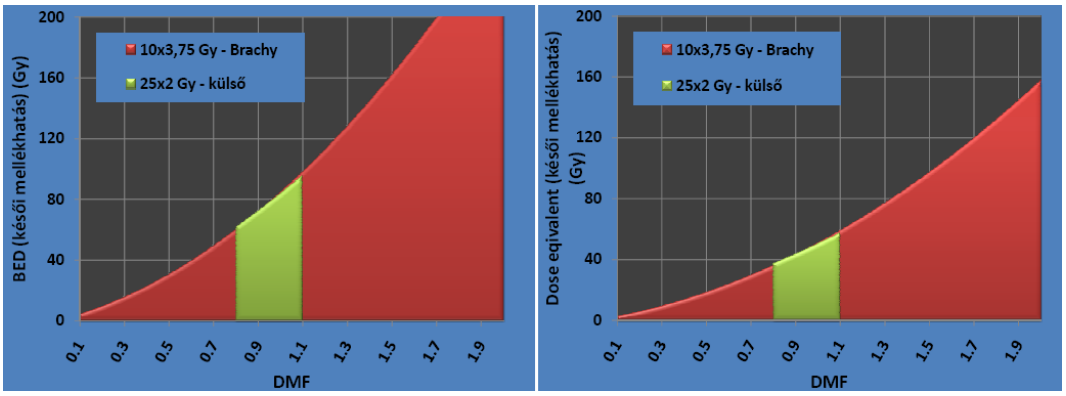
**8. táblázat A DMF-el korrigált LQ modell számítás eredménye**

| | I. | II. | III. |
|---|---|---|---|
| **LQ-modell paraméterei** | Külső WBI | külső APBI | Brachy APBI |
| **DMF határok (%)** | 90-110% | 90-110% | 20-200% |
| **Frakciódózis** | 2 Gy | 3,75 Gy | 3,75 Gy |
| **Frakciók száma** | 25 | 10 | 10 |
| **BED10Gy** | 46,4-67,1 Gy | 39,0-58,27 Gy | 3,89-131,25 Gy |
| **Dose eqv. 10 Gy** | 38,67-55,92 Gy | 32,5-48,55 Gy | 3,24-109,38 Gy |
| **BED3Gy** | 61,33-95,33 Gy | 60,0-97,97 Gy | 4,22-262,50 Gy |
| **Dose eqv. 3 Gy** | 36,8-57,2 Gy | 36-58,78 Gy | 2,53-157,5 Gy |

Az extrém szélsőértékek miatt a numerikus értékelés mellett szükséges a grafikus ábrázolás is a 20. ábra és a 21. ábra tanulsága alapján.

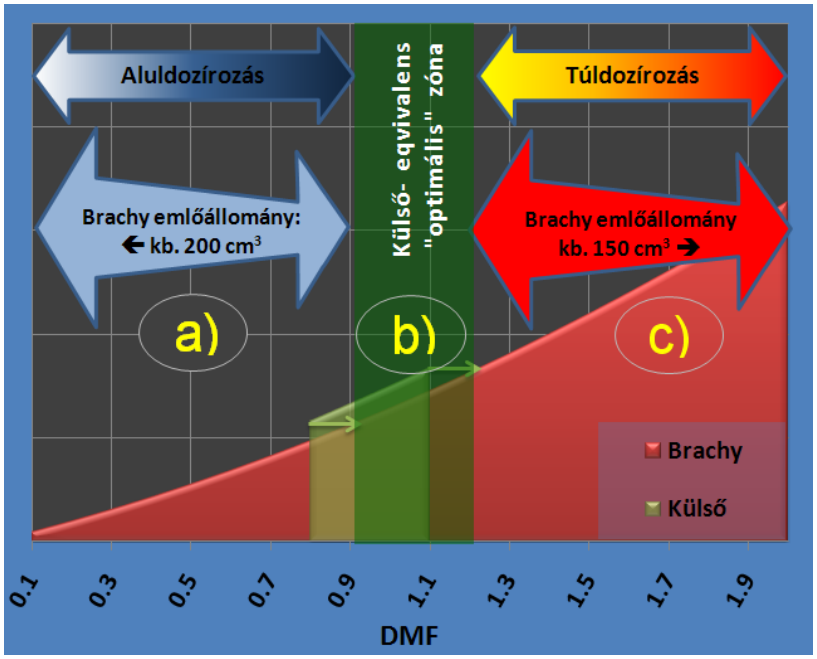



**20. ábra A BED és a ekvivalens dózis <u>tumorágyra</u> és <u>akut mellékhatásra</u> számítva inhomogenitás korrekció alaján**




**21. ábra A BED és a ekvivalens dózis <u>késői mellékhatásra</u> számítva inhomogenitás korrekció alapján**

Az intersticiális brachyterápia esetén érintett szöveteket (és azok térfogatát) szükséges a BED „hatásvonal”-ra leképezve értelmezni, melyet a differenciális DVH alapján lehet legcélszerűbben kivitelezni. Az individuális kezelésekre vonatkoztatott összefoglaló értelmezést a következő ábra szemlélteti:




**22. ábra Az emlő külső és brachyterápiájának összevetése BED volumetrikus reprezentáció alapján a tumorágy és akut mellékhatásra vonatkoztatva**

Így az individuális brachyterápiás tervek BED alapján az emlőállományt három részvolumenre osztják: a) a nagy aluldozírozott, b) alacsony megfelelően dozírozott, valamint c) az alacsony túldozírozott térfogatra. Ennek az eloszlásnak a késői mellékhatásra vonatkozóan hatása hatványozottan jelentkezik elsősorban a b) és c) régióba eső emlőállományra vetítve, amely magasabb BED értéket képvisel.

# 6. Megbeszélés

A sugárterápia fejlődése és a klinikai vizsgálatok eredményei együttesen drasztikusan változtatták meg a rosszindulatú emlődaganatban szenvedő betegek terápiáját. A technikai fejlődés kiterjedt elsősorban a betegpozícionálásra, a céltérfogat kontúrozására, tervezési és kezelési stratégiájára valamint a kezelés alatti ellenőrzésre. Természetesen az egyes fejlesztések együttesen fejtik ki hatásukat, amire gyakran a munkafolyamatok „leggyengébb láncszeme" vagy „legszűkebb keresztmetszete" elv érvényesül. Disszertációban az elért eredményeket ennek tükrében veszem sorra.

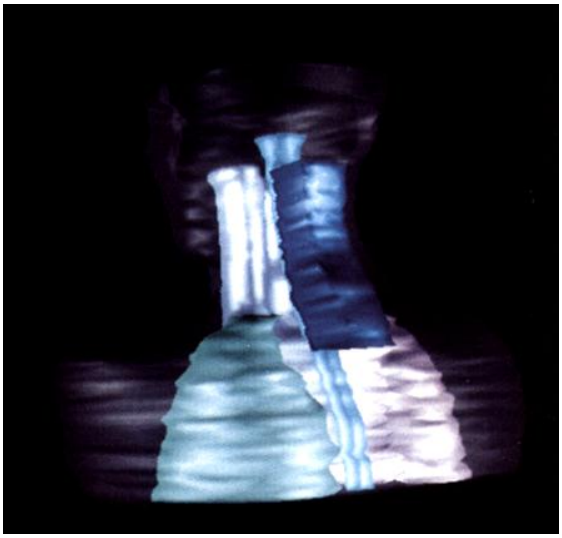
## *6.1. A segédstruktúrák*

A nemzetközi szakirodalomnak megfelelően a céltérfogat definiálásában komoly eltérések adódhatnak, nemcsak intézmények, hanem az egyes individuumok (65; 66) között is. Az ilyen jellegű eltérések kiküszöbölésére szokásos a nemzetközi sugárterápiás vizsgálatok kezdeti fázisában tervezési gyakorlatot végeztetni a résztvevő szakemberekkel, mivel az ilyen jellegű eltérések a klinikai vizsgálat sugárterápiás interpretációját gyengítik (67; 68; 69). A CT-alapú komputerizált besugárzás-tervezés minden tekintetben elősegítette az ilyen jellegű eltérések detektálását, illetve az eltérések lehetséges csökkentését. Ebben kiemelt szerepe van elsősorban az automatikus margó-generálásnak, valamint a különböző struktúrák közötti kombinált Boolean-algebrai műveletvégzésnek. Saját eredményünkben az emberi (szabadkezű) kontúrozásból adódó eltéréseket a lehető legkisebb területre – a közép-sternumra és a közép-axillára – redukáltuk. Így az emlő céltérfogatát a „PTV-out"-ból történő automatikus PTV generációval származtattuk. A céltérfogat körvonalának 80-90%-a automatikus és 10-20%-ának emberi munka révén történő definiálása három fontos előnyt eredményezett:

1. Az orvosok közötti kontúrozásbeli különbségek jelentősen csökkentek
2. A céltérfogat dozimetriai jellemzői objektíven összevethetővé váltak
3. A céltérfogat definiálás ideje lényegesen csökkent

Hasonló jellegű segédstruktúrát céltérfogat definiálására először Vaerengergh (70) alkalmazott szimulált kezelési mezők összefekvő területei alapján. Az általuk nevezett „Plan Optimization Volume” két opponáló tangenciális és egy rájuk merőleges mező emlőn belüli összevetülése alapján jött létre.

A sugárterápiás tervkészítésben a segédstruktúrák többnyire a kezelési mező definiálását segítik elő. Ilyen jellegű felhasználásra példa Saibishkumar és mtsai (71) ötlete, mely alapján a berajzolt struktúra segítségével irányították a Tomoterápiás tervezésben használatos „beamlet”-ek optimizálását, azzal, hogy a struktúrával védte a besugárzáskor védendő régiót, mintegy „elterelve” az optimizálást végrehajtó algoritmust a struktúrán keresztüli sugarazástól. Az MS-CRT tervezéskor hasonló megfontolásból definiáltuk a „középvonal”-nak nevezett segédstruktúrát.



**23. ábra 3D-s nézet a konkáv céltérfogat (fehér), a gerincvelő (világoskék) és a dummy struktúra (sötétkék) megjelenítésével 1997-ben (Ésik és mtsai** (72)**)**

A szakirodalomban segédstruktúrákat alkalmaznak nemcsak céltérfogat és besugárzási mező definiálása, hanem dozimetriai megfontolásból is. Ésik és mtsai (72) 1997-ben használtak dummy structure-t elsősorban felesleges és kivédhető normálszövet dózisterhelés elkerülésére inverse tervezési optimizáció során. Price és mtsai (73) hasonlóan „dózis-ellenőrző” struktúrát hoztak létre. Dogan (2002) (74) munkájában virtuális volument hozott létre kifejezetten a „hot-spot”-ok csökkentése végett.

Összességében elmondható, hogy a komputerizált/automatizált struktúra definiálás valamint az egyre szélesebb körben alkalmazott inverse tervezési technika kiemelt szerephez juttatja az intelligensen választott segédstruktúrákat.

## 6.2. *Multiszegmentált technika*

Az emlőbesugárzás minőségi tervezése bármilyen technikával kihívás, hiszen a betegek egyedi anatómiája, standardizált pozícionálás ellenére a tumor sebészeti kimetszése mind individuális megoldást igényel. A hagyományos (és sok esetben rögzített gantry állású) tangenciális nyílt mezős megoldás szembetűnően változott a 3D-CRT megjelenésével az ékek, MLC, kompenzátorok (75; 76) és az ún. „field-in-field" (77) megoldásokon keresztül. Az IMRT megjelenése az emlő besugárzásában további lépést jelenthet az ideális sugárterápiás terv (58) felé. Az IMRT és a 3D-CRT közötti átmenet azonban sok megoldásra ad lehetőséget, hiszen nincs élesen elkülöníthető határ a két besugárzási technológia között.

Ezek közül a „határon" elhelyezkedő technikák közül számos szerző alkalmazott IMRT-hez hasonló tangenciális besugárzási mezőkre épülő technikát. A besugárzási terv minőségének emelése és a kezelési idő lehetőség szerinti csökkentése szerepelt a fő szempontok között.

Kestin (78) és Vicini (79) által kidolgozott „field-in-field" módszer kezdőpontja két egyenlő súlyozású mediális és laterális tangenciális mező. Az így keletkezett dózis-eloszlás alapján a mezőirányból kontúrozták a 80%-os izodózis-görbe körvonalát, amelyet minden 5%-os dózisszinten megismételtek egy újabb körvonalazással. Az így keletkezett 4-6 struktúra alapján mindkét tangenciális mezőirányból alszegmenseket készítettek az izodózis-görbe alakjaihoz. Az előállított 10-12 szegmenst végül automatikusan optimizálták a kedvező dóziseloszlás elérése érdekében. Az optimizációt követően az alacsony – kevesebb, mint 2 – MU-s szegmenseket eltávolították a tervezésből. Amennyiben ez a tervezés nem vezetett elfogadható eredményre magasabb fotonenergiát (18 MV) használtak. A végleges tervek 3-12 szegmens felhasználásával homogénebb dóziseloszlást eredményeztek valamint alacsonyabb számú esetben okoztak akut bőrpírt. A rizikószervek dózisát tekintve a tanulmány nem tartalmazott

eredményeket. Megfigyelésük alapján az optimizációt követően a dózis kb. 83%-a a nyílt tangenciális mezőkre esett. A tanulmány 281 kezelt és 95 részletesen elemzett esetből állt. A kezelési idő átlagosan kevesebb, mint 10 percet vett igénybe. Dozimetriai eredményüket feltehetőleg tovább lehetett volna növelni amennyiben a kiindulópont nem egyenlő súlyozású tangenciális mezőkből áll, valamint ha nem tükrözik a kétirányú alszegmensek alakját. A tervezési folyamatba beiktatott egynél több és megfelelő pontokon végzett optimizáció feltehetőleg tovább javíthatta volna a tervezési és kezelési eredményeket.

Az umea-i egyetemen kidolgozott technika (80) hagyományos valamint dinamikus ékes mezők 92:8 arányú kombinálásával eredményesen csökkentette a céltérfogat inhomogenitását, valamint a céltérfogaton kívüli túldozírozást. Zackrisson és mtsai a dózis-eloszlás javulását érte el a hagyományos ékes mezőhöz képes, mialatt a „szimulált" kezelési idő 2 perces növekedéséről számoltak be. Eredményüket valamelyest korlátozta az alacsony betegszám (12), a kedvezően alacsony céltérfogatok (szélsőértékek: 340-1350 $cm^3$), illetve az, hogy kizárólag a hagyományos fizikai ékes tangenciális besugárzással hasonlították össze az előrehaladottabb technikát.

Richmond és társai (81) az umea-i egyetem által kidolgozott módszert továbbfejlesztve retrospektív tervezéses vizsgálatot végzett 15 eset kiválasztásával (céltérfogat határértékei: 223-1659 $cm^3$). A dinamikus ékes mező helyett módosított MLC-t társítottak a fizikai ékes mezőhöz, úgy hogy az BEV-ből kitakarták a 107%-os dózisfelhőt egyazon lépésben mindkét tangenciális mezőből. Vizsgálatuk során a $PTV_{D95-107\%}$ értékének 93%-ra emelkedését tapasztalták (valamelyest jobb az általunk MS-CRT-vel elért 91%-os eredménynél), bár publikációjukban megjegyezték, hogy az általuk előre rögzített 107%-os isodózis felhő kevésbé hatásos az almező készítésekor kis vagy nagy céltérfogat esetén. Annak ellenére, hogy a 15 eset tervezés szempontjából kedvező volt (1600 $cm^3$–nél kisebb PTV-k) a tervezési és „szimulált" (beteg nélküli) kezelési idő növekedését észlelték. A tanulmány nem tér ki a rizikószervek dózisának a változására valamint a felhasznált MU-kra, de könnyen belátható, hogy a fizikai ékes tangenciális mezők megnövelik az azonosoldali tüdő, a szív dózisterhelését (bal oldali emlődaganatok esetén). Ezen felül a kezelés hosszabb sugárzási idővel

jár, valamint a szóródó sugárzás a környező szövetekre (pl. ellenoldali emlőállomány) többletsugárzást eredményez (75).

Mayo és mtsai (82) 5 különböző emlőkezelési technikát vetettek össze: 4- illetve 6-mezős hybrid-IMRT-t, konvencionális tangens-mezős, dinamikus MLC-n alapuló IMRT-t, valamint „field-in-field" terveket. Az általuk favorizált módszer (4-mezős hybrid-IMRT) esetén a dózisnak kb. 83%-át a konvencionális ékes mezőkből tervezték, míg a fennmaradó részt a dinamikus IMRT mezők segítségével. Az így készült tervek 10%-os MU növekedést jelentettek a konvencionális tervek 270 MU-s átlagértékéhez képest. A 10 eseten végzett tervezésen alapuló tanulmány alapján a szerzők a rizikószervek dózisának a csökkenéséről számoltak be, bár helyenként 110%-os túldozírozás jelentkezett a PTV-n kívül. A szerzők saját megoldásukat „életképesnek" nevezték annak ellenére, hogy ez a technika a IMRT-vel azonos minőségbiztosítást igényel.

Az amszterdami NKI-ban 9 bal oldali emlődaganat miatt kezelt betegnek három különböző tervezési módszert készítettek, két különböző mezőelrendezés mellett (57). Hagyományos 3D-CRT-t, „full" IMRT-t, valamint előre definiált szegmensű IMRT-t hasonlítottak össze klinikai (kvázi-opponáló) és optimális (szívet elkerülő) mezőelrendezésben. Az előre definiált szegmenses IMRT esetén három alszegmenst definiáltak mindkét mezőirányból: az első kizárólag a PTV-t foglalta magába, a második az előző mezőalakból a szív (PTV-szív), a harmadik a PTV befoglalása mellett az azonosoldali tüdő vetületét takarta ki (PTV-tüdő). Az így optimizált tervek közül a klinikai mezőelrendezés eredményezett jó PTV dózislefedettséget, bár a célként kitűzött rizikószerv dózisterhelés csökkentése kizárólag a PTV aluldozírozása mellett volt lehetséges. A 3D-CRT-t továbbfejlesztő technika mellett a $PTV_{D95-107\%}$ értéke 82,5% (SD:4,8) lett, ami közel azonos az általunk elért 3D-CRT tervekhez. Azonban a – tumor excisio miatt bekövetkező – bőrfelszín változás lényegesen megváltoztathatja a dózis-eloszlást a PTV-n belül, ezzel a módszerrel az ilyen jellegű inhomogenitás kompenzálása nem lehetséges.

Van Asselen és mtsai (83) egyedi megoldást alkalmaztak a hagyományos tangenciális mezőirányok továbbfejlesztésére. A mezőirányú DRR-ek alapján 4 almezőt készítettek annak megfelelően, hogy a digitális röntgenkép milyen

szövet-ekvivalens vastagságot eredményez. Ezt követően a képfeldolgozó algoritmus a mezőt a szövetsűrűség/szürkeskála alapján 4 diszkrét szintre bontotta. Az almezők a következőképp alakultak: az első mind a 4 szürkeségi szintet magába foglalta, a második 3-at (mindegyiket kivéve a legvilágosabbat), a harmadik a két legsötétebbet, míg a negyedik az utolsó szürkeségi szintet. A lehetséges klinikai előrelépést 5 betegen elvégzett tervezéses vizsgálattal támasztották alá, melynek eredményeképp megállapították, hogy a dózis ~88%-a az első (lényegében nyílt tangens) mezőből kerülne leadásra. Ez az eljárás azonban időigényes és a szerzők bevallása alapján a diszkrét szürkeségi szintek helyenként nem egyértelműen meghatározhatóak. További problémát jelent, hogy a szövetvastagság meghatározása a tangenciális mezőirányokba eső teljes szövetet figyelembe veszi, holott az axilla vonalába eső rész nem feltétlenül tartozik a céltérfogatba. Ez különösen igaz a nagyobb emlővolumenekre, amelyre ez a vizsgálat nem terjedt ki.

Az általunk kivitelezett és optimizált multiszegmentált technikát 436 beteg esetén klinikai használatban teszteltük. A korábbiakban felsorolt tervezési megoldások Vicini és mtsai (79) kivételével mind kizárólag tervezési study-k voltak (57; 80; 81; 82; 83) (helyenként kiegészítve a kezelés beteg nélküli „szimulálásával”, a kezelési idő becsléséhez). Fontos megjegyzi, hogy a legtöbb tervezéses módszer vizsgálata kizárólag kis térfogatú (<1600 $cm^3$) céltérfogatokra korlátozódott, így a kihívást jelentő nagy(obb) céltérfogaton nem lett tesztelve. Az általunk kezelt populációban az PTV széles határok között mozgott (279-3028 $cm^3$) egyedül Vicini és mtsai (79) eredményében található hasonló szélsőérték (<975 $cm^3$ 27, valamint >1600 $cm^3$ 34 (/95) beteg esetén). Összefoglalva ez a két olyan vizsgálat, amely eredménye elfogadható, mivel a nagy emlők esetén, megfelelően nagy betegszám mellett klinikai használatban is megmérettetett.

Kivétel nélkül mindegyik csoport azonos megfigyelésre jutott, miszerint az emlőkezelésben résztvevő tangenciális (nyílt vagy ékes) mezők felelősek a tervezett dózis 80-90%-áért, így a fennmaradó 10-20%-ban van lehetőség az inhomogenitás, valamint a lehetséges rizikószervi és normálszöveti dózisterhelés csökkentésére. Tervezési megoldásunkban hasonlóan másokhoz (57; 79; 82; 83) nyílt mezőt alkalmaztunk azért, hogy az ékes mező hátrányait kiküszöböljük. A

tangensek multiszegmentálása reális alternatívát jelenthet az emlő IMRT helyett, mivel annak minőségellenőrzése lényegesen időigényesebb és bonyolultabb (84), valamint klinikai bevezetése kihívást jelent (85). Az IMRT bevezetésének hátrányai között szükséges említeni, hogy azonos dózis leadásához átlagosan 2-3-szor több MU szükséges a 3D-CRT technikával összehasonlítva. Saját összehasonlításunkban IMRT közeli eredményt értünk el mindösszesen 4,2%-os MU növekedés mellett, ami a fele az egyes szakirodalomban publikált eredményekkel összevetve (82). Ezen megfontolások alapján megoldásunkban az egyik „leggazdaságosabb" MU felhasználást választottuk összevetve más mezők és energiák dózis/MU arányával (nyílt, ékes, dinamikus IMRT, MIMIC, Tomotherapy) (86).

Az új és a 3D-CRT technikát összehasonlítva mindegyik csoport a PTV lefedettség szignifikáns javulást tapasztalta (57; 79; 80; 81; 82; 83). A rizikószervek dózisterhelése 4 publikációban jelent meg, ezek közül kettő a dózisértékek csökkenéséről számolt be, egy nem volt összevetésre alkalmas, míg az saját eredményünkben a dózisterhelés változatlanságát tapasztaltuk.

Az MS-CRT tervezés átlagosan 10-20 percet vett igénybe hasonlóan Mayo és mtsai-hoz, ami a legrövidebb idő összevetve a többi technikával. Könnyen belátható, hogy az általunk alkalmazott megoldás egyszerű és könnyen kivitelezhető összehasonlítva mások ékes, IMRT vagy multiszegmentált technikával (57; 80; 81; 82; 83). Az eredményeink alacsony SD értékei alátámasztják az MS-CRT technika könnyű és hatékony reprodukálhatóságát. A kezelési idő mindkét, ténylegesen betegkezelésben kipróbált technika esetében kevesebb, mint 10 percet vett igénybe (79).

**9. táblázat Az irodalomban publikált multiszegmentált eljárások összehasonlító táblázata**

| Intézet / publikáció | Betegek | Alapötlet | Komplexitás & tervezési idő | Tapasztalat |
|---|---|---|---|---|
| **William Beaumont Hospital** (79) | 281* | Azonos súlyozású mediális és laterális alapján 80-110%-os dózisvonalakra BEV-ből párosával szegmens-generálás, majd optimizálás | 3-12 szegmens & 40-45 perc | **PTV↑ bőrdózis↓** |
| **Umeå University** (80) | 12 | Konvencionális nyílt + ékes mező, a PTV-n kívüli dózis csökkentésére | fizikai + virtuális ék & idő↓ | **PTV↑** |
| **Newcastle General Hospital** (81) | 15 | Ékes + redukált MLC mező kitakarva a túldozírozott (107%) térfogatot | fizikai ék + csökkentett MLC & idő↑ | **PTV↑** |
| **University of Massachusetts** (82) | 10 | Nyílt + dinamikus IMRT szegmens kombinálása (4-field Hybrid-IMRT) | nyílt+dinamikus szegmens & 15-20 perc | **PTV↑ OARs↓↑ MU nr.↑** |
| **NKI Amsterdam** (57) | 9 | Előre definiált nyitott mezős szegmensek optimizálása (PTV, PTV−heart, PTV−lung) | 6 szegmens & idő↓ | **PTV↑ OARs↓** |
| **UMC Utrecht** (83) | 5 | Ekvivalens szövetvastagság alapján előre generált szegmentálás optimizálása | 4 szegmens & idő↑ | **PTV↑** |
| **PTE Onkoterápiás Intézet** (56) | 436* | Többszörös optimizálás mellet mediális és laterális alszegmens készítése dózisfelhőhöz igazítva | 4 szegmens & 10-20 idő. | **PTV↑ OARs↔ MU nr.↑** |

***= kezelt betegek, PTV= PTV homogenitás / lefedettség, OARs= a rizikószervek sugárterhelése**

**MU Nr. = a monitoregységek száma,↑= növekedés, ↓ = csökkenés, ↔ = nincs szignifikáns különbség**

A kezelés fejlődésének pozitív eredményei mellett a másodlagos terápia-indukált daganat kockázata az egyik leginkább figyelemre méltó, annak ellenére, hogy biológiai kialakulásáról ezidáig keveset tudunk. Az emlődaganat miatt kezelt betegek esetén a kemo- és sugárterápia akár 7%-os kockázatot is jelenthet leukémia (87; 88) és 2%-ost szolid daganatok kialakulására (76; 89), így a másodlagos daganat kockázata (MDK-t) nem elhanyagolható. Retrospektív klinikai vizsgálat alátámasztotta, hogy a sugárterápia „számlájára írható" MDK elsősorban a 6 Gy-nél kevesebb sugárdózist elszenvedő szövetben fordul elő (90). Technikai szempontból a teljes test sugárdózis becslése is fontos, hiszen ennek növekedése (ék vagy IMRT használata mellett) a szóródó sugárzás és a megnövekedett sugárzási idő hatására szignifikáns lehet. Annak ellenére, hogy a sugárterápiás kezelés következtében kialakuló másodlagos daganat carciogenezise ismeretlen, Hall és mtsai (91; 92) becslésükben a 10 éven belüli sugárterápia-indukált MDK-t 1%-ban határozták meg 3D-CRT-re, míg a 2-3-szor több MU-t igénylő IMRT esetében ezt 1,75%-ben rögzítették. Az elmúlt években Followill és mtsai (86), valamint Kyr és mtsai (93) méréseket végeztek az egésztest dózis-ekvivalens sugárzás összehasonlítására 3D-CRT és IMRT esetében, végül hasonló eredményre jutottak (94). Ennek tükrében az általunk használt MS-CRT 4,2%-os MU növekedése 1,016-1,032%-os MDK-t jelent. Annak ellenére, hogy ez az érték alacsony az ALARA-elv alkalmazása (95) a radiológián túl sugárterápiában is szükséges, különösen olyan betegeknél ahol a kezelés utáni várható élettartam több évtized is lehet. Az MS-CRT tehát ebből a megfontolásból is elfogadható alternatívája lehet az IMRT-nek, elsősorban a rendkívül alacsony többlet MU miatt.

A PTE Onkoterápiás Intézetében sikeresen kidolgozott módszert, azóta a B-A-Z Megyei Kórház Sugárterápiás Intézetében is sikeresen bevezettük, hasonlóan kedvező eredménnyel, ahol azóta az MS-CRT a standard emlőkezelési eljárás.

A klinikai bevezethetőség szempontjából vizsgálva az MS-CRT-t a SWOT analízis szerinti táblázat a következőképp alakul:

**10. táblázat az MS-CRT klinikai bevezetésére vonatkozó SWOT analízis**

| | Pozitív | Negatív |
|---|---|---|
| **Belső** | **Erősségek**<br>• közel áll a 3D-CRT-hez<br>• gyors és hatékony tervezés<br>• a munkafolyamat semmit sem változik | **Gyengeségek**<br>• nehéz határt szabni további alszegmensek használatának<br>• minőségellenőrzési kiegészítés szükséges |
| **Külső** | **Lehetőségek**<br>• individuális megoldást kínál a betegnek<br>• javítja a céltérfogat ellátását<br>• alkalmazható más lokalizációban (pl. fejnyak)<br>• könnyen átültethető más intézetbe | **Veszélyek**<br>• beteg utánkövetés szükséges a klinikai haszon tényleges bizonyítására |

A pozitívumok száma és meghatározó jellegük az MS-CRT könnyű klinikai bevezetéséről árulkodik, valamint nem elhanyagolható szempont, hogy az ismertetett módszer bevezetése más intézetekben is egyszerű, mivel a beteggel kapcsolatos munkafolyamatra nincs hatással.

## *6.3. Pozícionálás pontossága*

Az emlőbesugárzás során különböző módszerek segíthetnek a szisztematikus és random hibák csökkentésében, aminek következtében a pozícionálás pontossága növekszik. A lézeres, optikai, invazív markeres valamint a röntgen-alapú ellenőrzések számos variációs lehetőséget biztosítanak, ennek ellenére a napi gyakorlatban mégis a DRR-EPI összevetés tölti be az általánosan elérhető és elfogadott standardot. Ez azonban az emlőbesugárzás esetén a tangenciális mezőirányok miatt nehézséget okoz a tényleges asztal eltérések pontos meghatározásában. Az általunk alkalmazott egyszerűsített trigonometrikus összefüggésből könnyen származtatható a CC, VD és ML hiba, ez felső közelítés azonban a rotációból adódó eltéréseket nem veszi figyelembe.

Az általunk elvégzett bevezető jellegű vizsgálatban arra kerestük a választ, hogy az ExacTrac rendszer bevonásával, az elfogadható biztonsági margót milyen mértékben csökkenthetjük. Az eredmények tükrében megállapítható, hogy az intézeti standard módszer által nyújtott biztonság (< 1 cm-es BM) alátámasztotta az általunk alkalmazott margót helyességét, amely margót lehetőség szerint akár harmadára (<3 mm-es BM) lehet csökkenteni ET használatával. A széleskörű bevezetés előtt azonban a napi gyakorlatra való hatását a SWOT analízis segítségével lehet előjelezni. Az ilyen jellegű előzetes felmérésnek hazai környezetben (96) kiemelt jelentősége lehet, hiszen az numerikusan tapasztalt kedvező eredmények átültetése a napi klinikai gyakorlatba egyéb (külső) hatások függvényében nehézséget okozhat. Az analízist a meglévő és kialakult (jelen esetben a standard pozícionálási) rendszer sajátosságainak ismeretében érdemes elvégezni.

**11. táblázat SWOT analízis az ET-vel kiegészített pozícionálás bevezetéséről**

| | **Pozitív** | **Negatív** |
|---|---|---|
| **Belső** | **Erősségek**<br>• eliminálja a szisztematikus hibát VL és ML irányokba<br>• 10-ről 3 mm-re csökkenti az elegendő BM-t<br>• független a besugárzás körülményeitől (mezőirány, képminőség) | **Gyengeségek**<br>• marker elhelyezése nehézkes<br>• Teljes kezelési időt növeli<br>• ET rendszeres kalibrálása szükséges<br>• Személyzeti tréninget igényel<br>• munkafolyamatot érintő eltérést igényel |
| **Külső** | **Lehetőségek**<br>• Extra ellenőrzési pont<br>• Többlet-sugárzás nélküli (képi) pozícionálás | **Veszélyek**<br>• beteg közreműködése kritikusan fontos (markerek)<br>• IR-alapú időskála nincs klinikai vetülete |

Az általunk tapasztalt nehézségek (markerek elhelyezése, kezelési időtöbblet) az analízis alapján ellensúlyozzák a 6 mm-es biztonsági margó

csökkentésével elérhető tényleges klinikai hasznot. Ennek fényében az ET-vel kiegészített pozícionálás széleskörű bevezetése komoly nehézségekbe ütközhet.

## 6.4. *Minőségbiztosítás kiterjesztése*

A 3D-CRT-re készített minőségellenőrzési rendszerek többnyire >50 MU-val rendelkező besugárzási mezőkre épülnek, amelyekre a dózis-MU linearitás elemzésének nincs létjogosultsága, hiszen a sugárképző rendszer stabil sugárzást ér el néhány MU leadását követően. Az (elsősorban „Step and Shoot") IMRT gyakorlati kivitelezése azonban sok kisméretű és alacsony MU-s mezővel történik, a kívánt intenzitásprofil mozaikszerű felépítésével. Ennek megfelelően az IMRT-hez szükséges minőségellenőrzési protokollok mindegyikében található külön fejezet a dózis-MU linearitás (valamint az MLC pozíciójának) részletes és szigorú ellenőrzésére (97; 98; 99; 100). Általánosnak mondható kritérium, hogy a mérések fő célja a ≥2-3 MU-s mezők esetében dózis-MU lineáris megtartása, hiszen ez alatti MU-val rendelkező mezők szerepe a modulációban elenyészően alacsony illetve a tervezett (MU) és a közölt dózis közötti eltérés akár 200% is lehet (101; 102). Ennek megfelelően számos tervezőrendszer biztosít az inverse-tervezés/optimizálás részeként olyan opciót, amely az alacsony (<2) MU-val rendelkező mezőket automatikusan eltávolítja.

A szakirodalom több lehetséges mérési eljárást javasol a dózis-MU linearitás mérésére. Egyes szerzők diszkrét méréseket végeztek 1-10+ MU-s tartományon többször ismételve az adott mérést (103), míg mások 60 MU-s mezőket generáltak rendre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10 és 12 szegmensből (99), így a kumulatív eltérést mérve egy adathalmaz esetén (104). Mindkét megközelítésnek megvan a maga előnye, hiszen míg a diszkrét mérés képes detektálni a nagy eltéréseket, addig a kumulatív megoldás több mérést végez el rövid idő alatt. Az általunk kidolgozott multiszegmentált tervezés az almező megfelelő kritériumok között tartásával (szegmens mérete kb. a nagymező fele) kiküszöböli a sok kisméretű mező lehetőségét, így kizárólag az alacsony MU-val rendelkező szegmensek jelentenek többletet a minőség-ellenőrzés szempontjából. Intézetünkben a multiszegmentált tervezés előtt bevezető méréseket végeztünk a diszkrét MU-s megközelítés alapján. Az eredmények ismeretében a

minőségbiztosítási rendszer az MU-dózis linearitás mérésével is ki lett egészítve, a kezdeti részletes és időigényes mérések konszolidáltabb formájában. Az MU-dózis linearitás mérése nem kizárólag a multiszegmentált tervezés velejárója, hanem a 3D-CRT részeként aposztrofált virtuális ék megoldás minőségellenőrzésének része. A virtuális ékek lényegében automatikusan generált szegmensek, amelyek a kívánt ékhatásnak megfelelően a teljes mezőt feldarabolják és egy-egy alacsony MU-s szegmensként kezelik. Így a 3D-CRT-re épülő minőségbiztosítás IMRT-re való kiterjesztésben elsőként a dózis-MU linearitás mérése és rendszeres ellenőrzése szerepel. Ennek egyenes következménye, hogy a multiszegmentált technika és a virtuális ék használatának minőségellenőrzési feltétele adottá válik.

A minőség-ellenőrzés kiterjesztése részét képezi az MS-CRT technika bevezetésének így az erre vonatkoztatott különálló SWOT analízis nem értelmezhető. Mindazonáltal az intézeti sajátosságokat tükröző mérés bevezetése mindenkor a felelős klinikai fizikusi részleg feladata és felelőssége.

Az A. Függelék az MU-dózis linearitás 2005 februárjában történt bevezető mérésének egyik jegyzőkönyvét tartalmazza.

## 6.5. *Külső- vs. brachyterápia*

A parciális versus egész emlőbesugárzás kérdése klinikailag továbbra is nyitott. A jelenleg is betegbeválasztás szakaszában lévő fázis III-as vizsgálatok befejezésével és megfelelő utánkövetési idő elteltével (> 5 év) lehetséges a korai eredmények ismeretében érdemben nyilatkozni. Fontos szempont továbbá, hogy mindhárom nagy randomizált teljes emlő vs. APBI klinikai vizsgálat elsődleges célja az ekvivalencia bizonyítása, azaz a vizsgálat pozitív, ha az APBI és a teljes emlő besugárzása ugyanolyan lokális kontrollt eredményez. Az klinikai cél elsősorban a megfelelő beteg-populáció definiálása, azonban ez összeolvadt a külső- versus brachyterápiás kezelési megközelítés sajátosságaival. A DMF korrigált – realisztikus – LQ-modell alapján belátható, hogy a frakcionálási stratégia váltása a standard 2 Gy-es frakcióhoz képest kompromisszumot jelenthet. Ez az eltérés azonban elenyésző azzal az eltéréssel összevetve, amit a dózis inhomogenitás (DMF) okoz a céltérfogatban és a környező

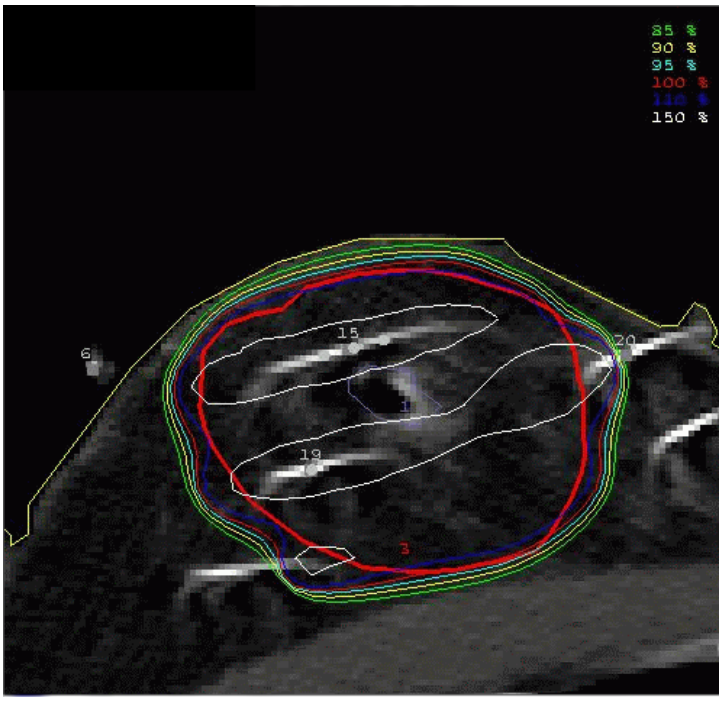
normálszövetben. Ebből kifolyólag a parciális-teljes emlővolumen kérdéshez képest a külső vs. brachyterápia komolyabb következményű elsősorban az individuális betegre nézve. De vajon, melyek azok az érvek/észrevételek, amelyek az intersticiális APBI mellett szólhatnak, a külső teljes emlőbesugárzás ellenében?

1. Gazdasági: Az „attraktív" 5 napos kezelés (napi két kezeléssel számolva) összevetve az 5-7 hetes (teljes emlő + boost) kezeléssel. (teljes vs. parciális) – (külső vs. brachy)
2. Dozimetriai: A céltérfogat lefedettsége kiváló, valamint a távolabbi normál szövet dózisa alacsony (külső vs. brachy)
3. Mellékhatás: Kedvezőbb késői mellékhatás és kozmetikai eredmény (külső vs. brachy)

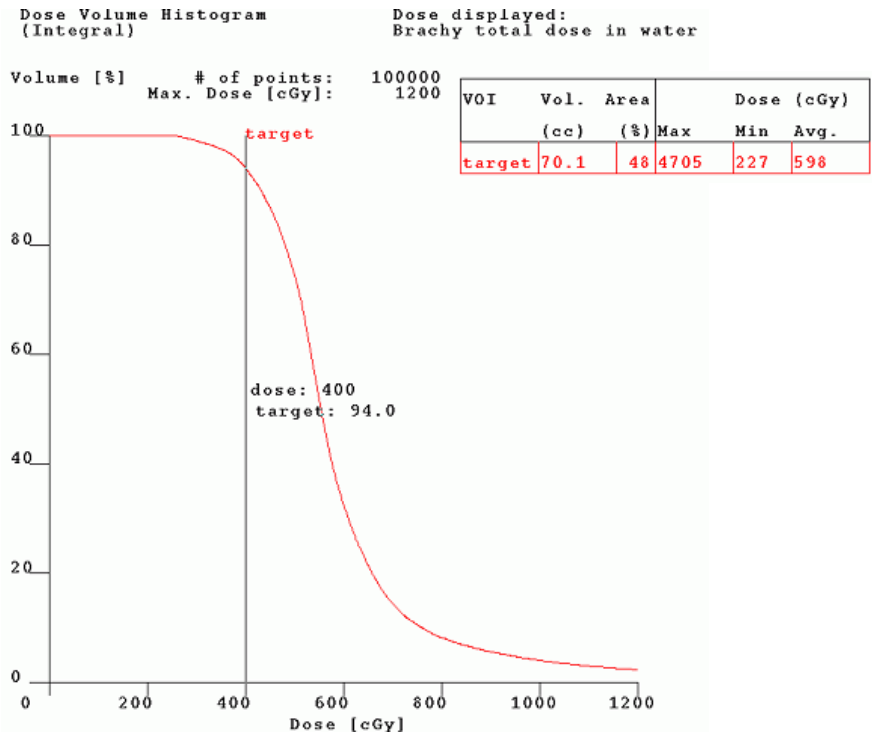
A gazdasági vetülete az accelerált parciális emlőkezelésnek valóban nem elhanyagolható. Egyrészt nem összehasonlítható a betegek társadalmi szerepvállalásukból való kiesése, ha egy (intenzív) hétről, vagy 5-7 héten keresztüli időtartamról van szó. Másik oldalról a kezelést végző intézet számára sem elhanyagolható az ezzel járó személy- és költség-vonzat. Azonban gazdasági szempontból a külső és a brachyterápiával végzett parciális emlőbesugárzás között óriási különbség van. Míg a külső sugárkezelés előkészülete és kezelési menete nem tér el a hagyományos kezelésétől, addig a brachyterápiás előkészület műtét jellegű, az intersticiális katéterek felhelyezése lényegesen több időt igényel a szakorvostól, klinikai fizikustól illetve szak-asszisztenstől. Az egyedüli erre vonatkozó tényleges költség vizsgálat Suh és mtsai nevéhez fűződik, melynek tanulsága szerint a brachy-val végzett APBI drágább, mint a hagyományos 5-7 hetes teljes emlőbesugárzás (105). Ennek ellenére az APBI létjogosultsága elfogadható, de költséghatékonysága kizárólag a külső sugárterápiával végzett kezelésre igazolt.

Dozimetriai megfontolásból összevetve az emlő külső és brachyterápiás kezelését, szembetűnő a teljes emlőbesugarazásra vonatkozó részletes dozimetriai irányelvek hiánya (pl. PTV lefedettség és OAR dozimetriai kritériumai), amely ezzel szemben részletekbe menően megjelenik az intersticiális brachyterápia leírásában (külön figyelemmel a PTV méretére, homogenitás és lefedettség paraméterekre). Az intersticiális brachyterápia dozimetriai célja, hogy a definiált

PTV minden pontja a dózis legalább 100%-át megkapja ($PTV_{V100\%}$ = D100%), így ennek megfelelően a dóziseloszlás valamint DVH a következőképp alakul:




**24. ábra Az intersticiális CT-alapú brachyterápiás tervezés jellemző dóziseloszlása** (106)




**25. ábra Az intersticiális emlőbrachy jellemző kumulatív DVH-ja** (106)

A terv minőségét a Dose Homogeneity Index-el (DHI-val) szokás jellemezni, a következő képlettel:

$$DHI = \frac{V_{100} - V_{150}}{V_{100}} \quad [9]$$

ahol $V_{100,\ 150}$ az a volumen az előírt dózist 100%-át illetve 150%-át megkapja. Ezen felül meg kell felelni a NSABP B-39 study-ban a V150 ≤ 70 $cm^3$, V200 ≤ 20 $cm^3$ kritériumnak is. Milyen tanulsága van azonban az ilyen jellegű céltérfogat lefedettségnek? Egyfelől előnyös, hogy a PTV minimum dózisa megegyezik az előírt dózissal, másrészről komoly kockázatot jelent, hogy a brachy dózistartománya felkúszik 200%-os érték (azaz fizikai dózis tekintetében 70 Gy) fölé, ráadásul akár 20 $cm^3$ volumen esetén. Mivel az emlőműtétet követő emlőállományban a rákos és normál sejtek egymástól makroszkopikusan nem elhatárolhatóak, így a rákos sejteket tartalmazó régió jelentős részében ép szövet is elszenvedi az előírás szerinti dózis több mint 1,5-2-szeresét. Így amellett, hogy az intersticiális brachyterápia fókuszált sugárkezelés, amely a távolabbi szöveteket kiválóan kíméli, a céltérfogaton belüli ép sejteket komoly mértékben túldozírozhatja, akár 20-70 $cm^3$ volumen esetén is. Ebből kifolyólag a dozimetriai előny a külső sugárterápia ellenében vitatható, mivel az ICRU 50 report alapján a dózishatárokat igyekszik szigorúan 95-107% között tartani, azaz az adekvát minimum dózis (alsó korlát) mellett felső korlátot is szab a sugárkezelés esetén.

A késői mellékhatások természetesen nem elválaszthatatlanok a kezelés dozimetriai paramétereitől. Az intersticiális brachyterápia két jellemzője, amely érdemben befolyásolhatja a mellékhatás kialakulását: az emlőszövet (tumor excisio-t követő) újabb traumája valamint a magas dózisból eredő késői BED hatás. Sugárbiológiai szempontból alátámasztott, hogy a tumor oxigenizáicó szoros összefüggésben van a tumor perfúzióval, tehát a perfúzió változása vonzatosan hat a kezelés kimenetére. Ebből kifolyólag bármely mechanikus szövettrauma (brachyterápiás tű elhelyezése) növeli a hypoxiát (107), így a brachyterápiás ajánlások többsége a katéter számának csökkentése, és minél precízebb elhelyezése mellett foglal állást. Az intersticiális brachyterápiás technológia fejlődési ennek megfelelő irányt vett: A sebészeti beavatkozás csökkentésével (Mammosite and ClearPath) (108) vagy lehetőség szerinti

elhagyásával (AccuBoost) (109) és a precíz katéter elhelyezésére brachyterápiás robot alkalmazásával (110).

A dózisértékek hatására vonatkozóan a brachyterápiás vizsgálatok közül egy rendelkezik elegendően hosszú utánkövetéssel (111), amelynek eredménye és ismert dozimetriai paraméterei könnyen átültethető a későbbi vizsgálatokra. Ez alapján könnyen definiálható olyan régió, amely a BED értékhalmaz alapján nem okoz akut mellékhatást (elsősorban bőrpírt), de a késői és progresszív mellékhatás kialakulása igazolható a DMF-korrigált LQ-modell számításból adódó magas BED értékkel. Az inhomogén dóziseloszlás alapján az 150%-nál magasabb dózist megkapó emlőállomány (>70 $cm^3$ volumen) akut mellékhatásra ($\alpha/\beta$ = 10) is >73,24 Gy fizikai ekvivalens és >87,89 Gy BED értéket jelent. A késői mellékhatásra (fibrózis/ $\alpha/\beta$ = 2, teleangiectasia / $\alpha/\beta$ = 4) ezek a BED értékek a magas dózisra vonatkoztatva: >214,45 Gy fibrózis-ra valamint >135,35 Gy-ra. A teleangiectasia kialakulásának gyakorisága (>85%) az általunk vizsgált populációban magyarázható az intersticiális tű közelében tapasztalható extrém magas (200-300%!) dózishoz tartozó BED értékekkel (215,91-428,91 Gy). Ennek megfelelően alakul a kozmetikai eredmény. Fontos megjegyezni azonban, hogy az általánosan elfogadott kozmetikai pontrendszer (112) a sugárkezelés okozta teleangiectasiát, fibrosist és zsírnekrózist leíró rendszerekhez képest már kisebb elváltozásokat is jelez. Az eddig közölt tanulmányokban a kozmetikai eredmény és a sugárkezelés okozta késői mellékhatások hasonlóan viselkedést mutattak (113), szemben az Uzsoki-féle tanulmányunkkal. Al-Ghazar és munkatársai 254 emlőrákos, sugárkezelt beteget megvizsgálva megállapították, hogy a kozmetikai eredmény nagyon erős korrelációt mutat a betegek kezeléssel való elégedettségével, a terápiát követően kialakult szorongással, depresszióval illetve a megváltozott testkép miatt csökkent szexuális aktivitással (114).

Összefoglalva, az (intersticiális) brachyterápiás kezelés inhomogenitása és az extrém magas dózis (és BED) okozta klinikai mellékhatások alapján nem állapítható meg érdemi előny a külső sugárterápiával összehasonlítva. Ezt a megállapítást alátámasztja számos klinikai vizsgálat eredménye (START A (115) (50/2 Gy versus 41,6/3,2 Gy vagy 39/3 Gy), START B (50/2 vs. 40/2,66 Gy) (116) valamint a kanadai (117)), amelyek igazolták, hogy a hypofrakcionált teljes

emlőkezelés minden tekintetben ekvivalensnek bizonyult a standardizált 50/2 Gy-es sémával. Ez egyben indirekt módon igazolja, hogy a sugárbiológiai inhomogenitás megfelelő alsó és felső határok közé szorítása a késői mellékhatások tekintetében kritikus. Így a késői mellékhatások kialakulásának növekedéséért elsősorban a brachyterápia extrémen magas (150%<) dózisa felelős, annak ellenére, hogy a sugárzást ilyen mértékben elszenvedő volumen alacsony (<70 $cm^3$).

A gazdasági, dozimetriai szempontok és a késői mellékhatás elemzése alapján a SWOT analízis egyes kategóriái a következőképp alakulnak:

**12. táblázat A brachyterápiás APBI klinikai bevezetésére vonatkoztatott SWOT analízis**

| | Pozitív | Negatív |
|---|---|---|
| **Belső** | Erősségek:<br>• 1 hetes kezelés (*)<br>• Kedvezőbb minimális dózis a céltérfogatra | Gyengeségek<br>• Időigényes előkészület<br>• nem evidencia alapú kezelés (*)<br>• „csak” ekvivalenciát célzó terápia (3 nagy fázis hármas vizsgálat alapján)<br>• Nincs egységes megegyezés a céltérfogat definiálására (*)<br>• 150-250% túldozírozás az emlőszöveten belül<br>• Nincs megfelelő TCP/NTCP modell az nagyon inhomogén (10-300%) dóziseloszlásra |
| **Külső** | Lehetőségek<br>• 1 hetes intenzív kezelés (*) | Veszélyek<br>• magasabb kockázat a késői mellékhatásra (BED alapján) |

| | | |
|---|---|---|
| | | • Hosszú utánkövetés nem áll rendelkezésre<br>• Tumor excisio-n felül további emlőszöveti trauma |

**(*) külső terápiával végzett APBI jellemzői**

A táblázat alapján az APBI-re alkalmas betegcsoport világos definiálását követően, az intersticiális brachyterápiás kezelést nem szabad elsőként preferált kezelésnek tekinteni. Amennyiben a célcsoport egyértelmű definíciója adott, az APBI kezelés hatékonyságát az IRMA és az NSABP B39 külső kezelésre épülő vizsgálati karja támasztja alá. Ameddig ez a kérdés nem tisztázott, a külső teljes emlő besugárzás versus APBI brachyterápia kezelés olyan együtthatókat fog tartalmazni, amelyek az evidenciaszintű bizonyítást nem képesek elérni.

# 7. Következtetések

1. A kidolgozott MS-CRT kezelés hatékonyan ötvözi a konformális és az intenzitásmodulált terápia előnyeit, hiszen az IMRT-hez hasonlóan céltérfogat lefedettségét 82,8%-ról 90,9%-ra (statisztikailag szignifikánsan) növelte, mialatt a rizikószervek átlagdózisa változatlan maradt. A 3D-CRT-re jellemző hatékonyságot a tervezési idő 15-20 percre csökkenésével, valamint a 436 MS-CRT terv alapján besugarazott beteg napi kezelési ideje 5-10 percre csökkenésével igazoltam(55).

2. A konformális terápiához képest az MS-CRT alacsony MU-val rendelkező alszegmensek megjelenésében tér el, így erre vonatkozó minőségellenőrzési mérés bevezetése szükséges. Erre vonatkozó előzetes részletes méréseket végezve megállapítottam, hogy a 2 MU-s almezők biztonságosan és reprodukálható módon használhatóak az MS-CRT tervezésekor, hiszen az egyes mérések eltérése nem haladta meg a 2%-ot, valamint az eltérések átlaga az 1%-ot.

3. A 436 emlődaganatos beteg esetén elkészített, optimizált 3D-CRT-s tervek paramétereire vonatkozó standard deviáció értékek MS-CRT-vel átlagosan a felére csökkentek, azaz a vizsgált széles PTV határok (279-3028 $cm^3$) ellenére az MS-CRT tervek hatékony reprodukálhatóságot eredményeztek. Az irodalomban fellelhető hasonló jellegű technikákkal összehasonlítva a leghatékonyabb/legkevesebb MU felhasználás mellett jobb, vagy azonos céltérfogat lefedettséget értünk el. Így a módszer kiállta az individuális és hatékony alkalmazhatóság próbáját (56).

4. Az irodalmi adatok alapján elvégzett becslés szerint a 3D-CRT 1%-os kockázatot jelent másodlagos sugárterápia-indukált daganat kialakulására, amely 1,75%-ra emelkedik IMRT esetén, amely 2-3-szor MU növekedés eredménye. Ebben a koordinátarendszerben az MS-CRT-vel kezelt 436 betegnek a másodlagos sugárterápia-indukált daganat kockázata 1,016-

1,032% között mozog, köszönhetően az átlagos 4,2%-os MU növekedésnek a 3D-CRT-hez képest.

5. A kezelt betegek közül 4 esetében a szisztematikus és random hiba vizsgálatából származtattam a legkisebb biztonsági margót. A mérések alapján megállapítottam, hogy standard betegpozícionálás mellett a biztonsági margó nem haladja meg a 9,8/8,0/7,1 mm (cranio-caudális/ventro-dorsalis/medio-laterális irányban. Ez az érték az ExacTrac-kel való kiegészítés alapján akár 2,7/1,2/1,5 mm-re is csökkenthető. Így az általunk alkalmazott MS-CRT kezelés mindkét esetben biztonsággal kivitelezhető (118).

6. A külső teljes emlőbesugárzás és az accelerált parciális emlő sugárkezelését a dózis eloszlást reprezentáló dózis modifikációs faktorral (DMF) korrigált lineáris-kvadratikus (LQ-)modell alapján összevetettem. Ennek alapján az eltérő frakcionálási sémák miatt kvalitatív összevetés nem lehetséges a brachyterápia és külső sugárkezelés között. Azonban megállapítható, hogy a brachyterápiában előforduló széles felső dózishatárok (200%<) késői mellékhatásra 200 Gy feletti BED értéket adnak, amely az akut mellékhatásra elfogadható BED értéke ellenére komoly kockázatot jelent késői mellékhatás kialakulására. Ez a számítás alátámasztja a (119) klinikai tapasztalatot.

7. A SWOT analízis eredménye
    a. Az MS-CRT kezelési technika bevezetése a klinikai gyakorlatba nem ütközik nehézségbe, hiszen egyetlen munkafolyamatot érint, ami mellett változatlanul hagyja a kialakított rendszert.
    b. A betegpozícionálás pontosságának növelése mellett klinikai bevezetése nehézségekbe ütközhet, hiszen a beteg közreműködése mellett megváltoztatja a napi kezelés menetét, amely szükségszerűen tanulási folyamattal jár együtt. Még tapasztalt személyzet és közreműködő beteg esetén is a kezelési időt 20%-al

növeli, így gyakorlati lehetőségének és klinikai hasznának érdemi megítéléséhez további elemzés és adatgyűjtés szükséges.

c. A DMF-el korrigált LQ-modell és a SWOT analízis szerint az APBI brachyterápiás kivitelezése és annak klinikai bevezetése ellentmond a gazdasági, dozimetriai és mellékhatással kapcsolatos szempontoknak, így standard kezelési lehetőségként való feltűntetése nem megalapozott. Amennyiben az APBI-ből benefitáló betegcsoport evidencia-alapon meghatározottá válik, a külső sugárterápiás modalitás választása minden szempontból indokolt.

# 8. Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifejezni Professzor Ésik Olgának szakmai támogatásáért, irányadó tanácsaiért és klinikai fizikusi pályámon való elindításért, valamint amiért minden helyzetben a nemzetközi színvonalú és megalapozott szakmaiságot követelte (és követeli) meg tőlem munkám során.

Köszönet illeti a PTE Onkoterápiás Intézet dolgozóit, amiért elősegítették tudományos munkámat, Kovács Péter és Sebestyén Zsoltnak külön köszönöm a példás csapatmunkát, amire mindig lehetett számítani.

Köszönöm Hideghéty Katalinnak, hogy a (rövid, de annál meghatározóbb) közös munkánkon keresztül megmutatta a betegközpontú és magas színvonalú sugárterápia alapelveit, és hogy szakmai eszmecserénkkel segítette a disszertációm kivitelezését.

Az EORTC közvetlen és közvetett munkatársainak, amiért a fizikusi látóteremet szélesítették páneurópai klinikai vizsgálatok környezetével.

Köszönettel tartozom családomnak (elsősorban feleségemnek) amiért támogattak szakmai döntéseimben eddigi pályafutásom során, és türelemmel viselték az időt, amit a disszertáció megírásával töltöttem.

# 9. Irodalomjegyzék


1. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. **BMJ**. 2000; 321(7261):624-8.
2. Józan P. Rákepidemiológiai viszonyok Magyarországon. **Magyar Tudomány**. 2005; 2005(8):931.
3. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. **N Engl J Med**. 2002; 347(16):1233-41.
4. Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, Smith SL, Steinberg SM, Liewehr DJ, et al. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial. **Cancer**. 2003; 98(4):697-702.
5. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ, Tong D, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. **J Natl Cancer Inst**. 2000; 92(14):1143-50.
6. Blichert-Toft M, Nielsen M, Düring M, Møller S, Rank F, Overgaard M, et al. Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the Danish randomized DBCG-82TM protocol. **Acta Oncol**. 2008; 47(4):672-81.
7. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. **N Engl J Med**. 2002; 347(16):1227-32.
8. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van Den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results

of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. **J Clin Oncol**. 2007; 25(22):3259-65.

9. Matzinger O, Heimsoth I, Poortmans P, Collette L, Struikmans H, Van Den Bogaert W, et al. Toxicity at three years with and without irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain in stage I to III breast cancer (EORTC trial 22922/10925). **Acta Oncol**. 2010; 49(1):24-34.
10. Vicini F, Baglan K, Kestin LL, Chen P, Edmundson G, Martinez A. The emerging role of brachytherapy in the management of patients with breast cancer. **Semin Radiat Oncol**. 2002; 12(1):31-9.
11. Vicini F, Winter K, Straube W, Wong J, Pass H, Rabinovitch R, et al. A phase I/II trial to evaluate three-dimensional conformal radiation therapy confined to the region of the lumpectomy cavity for Stage I/II breast carcinoma: initial report of feasibility and reproducibility of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Stud. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2005; 63(5):1531-7.
12. Polgár C, Major T, Fodor J, Németh G, Orosz Z, Sulyok Z, et al. High-dose-rate brachytherapy alone versus whole breast radiotherapy with or without tumor bed boost after breast-conserving surgery: seven-year results of a comparative study. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2004; 60(4):1173-81.
13. Wenz F, Budach W, Dunst J, Feyer P, Haase W, Harms W, et al. Accelerated partial-breast irradiation (APBI)--ready for prime time? **Strahlenther Onkol**. 2009; 185(10):653-5.
14. Poortmans P. Evidence based radiation oncology: breast cancer. **Radiother Oncol**. 2007; 84(1):84-101.
15. Takahashi S. Conformation radiotherapy. Rotation techniques as applied to radiography and radiotherapy of cancer. **Acta Radiol Diagn**. 1965; Suppl 242:1+.
16. Kieffer J. The laminagraph and its variations: Applications and implications of the planigraphic principles. **Am. J. Roentgeno**. 1938; 39497–513.

17. Halperin EC. Randomized prospective trials of innovative radiotherapy technology are necessary. **J Am Coll Radiol**. 2009; 6(1):33-7.
18. Soares HP, Kumar A, Daniels S, Swann S, Cantor A, Hozo I, et al. Evaluation of new treatments in radiation oncology: are they better than standard treatments? **JAMA**. 2005; 293(8):970-8.
19. Guerrero Urbano MT. Clinical use of intensity-modulated radiotherapy: part II. **Br J Radiol**. 2004; 77(915):177-182.
20. Strandqvist M. Studien uber die kumulative Wirkung der Roentgenstrahlen bei Fraktionierung. **Acta Radiol.** 1944; Suppl.(55):1-300.
21. Cohen L. Radiotherapy in breast Cancer 1. The dose N time relationship: Theoretical considerations. **Br J Radiol**. 1952; 25636–642.
22. Ellis F. Dose, time and fractionation: a clinical hypothesis. **Clin Radiol**. 1969; 20(1):1-7.
23. Thames HD, Withers HR, Peters LJ, Fletcher GH. Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: implications for dose-survival relationships. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 1982; 8(2):219-26.
24. Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. **Br J Radiol**. 1989; 62(740):679-94.
25. Kutcher GJ, Coia L, Gillin M, Hanson WF, Leibel S, Morton RJ, et al. Comprehensive QA for radiation oncology: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 40. **Med Phys**. 1994; 21(4):581-618.
26. Baily NA, Morton RJ, Moyer RF, Wootton P, Wright KA, Jones D. Physical Aspects of Quality Assurance in Radiation Therapy. **AAPM**. 1994; TG24(Report 13):
27. Purdy JA, Biggs PJ, Bowers C, Dally E, Downs W, Fraass BA, et al. Medical accelerator safety considerations: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 35. **Med Phys**. 20(4):1261-75.
28. Klein EE, Hanley J, Bayouth J, Yin F, Simon W, Dresser S, et al. Task Group 142 report: quality assurance of medical accelerators. **Med Phys**. 2009; 36(9):4197-212.

29. Dutriex A, Svensson H, Belletti S, Dobbs J. ESTRO Physics Booklet Nr. 2: Recommendations for a Quality Assurance Programme in External Radiotherapy. **1st ed. ESTRO; 1995.**
30. Leer JW, McKenzie A, Scalliet P, Thwaites D. ESTRO Physics Booklet No. 4: Practical guidelines for the implementation of a quality system in radiotherapy. **1st ed. ESTRO; 1998.**
31. Applying Radiation Safety Standards in Radiotherapy. **IAEA Safety Report Series**. 2006; 38
32. Lessons Learned from Accidental Exposures in Radiotherapy. **IAEA Safety Report Series**. 2000; 17
33. Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy: An International Code of Practice for Dosimetry Based on Standards of Absorbed Dose to Water. **IAEA Technical Report Series**. 2000; 398
34. Giraud P, Kantor G, Loiseau H, Rosenzweig KE. Target definition in the thorax and central nervous system. **Semin Radiat Oncol**. 2005; 15(3):146-56.
35. Ford EC, Mageras GS, Yorke E, Ling CC. Respiration-correlated spiral CT: a method of measuring respiratory-induced anatomic motion for radiation treatment planning. **Med Phys**. 2003; 30(1):88-97.
36. Underberg RW, Lagerwaard FJ, Cuijpers JP, Slotman BJ, van Sörnsen de Koste JR, Senan S. Four-dimensional CT scans for treatment planning in stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2004; 60(4):1283-90.
37. Rosenzweig KE, Yorke E, Amols H, Mageras GS, Giraud P, Katz MS, et al. Tumor motion control in the treatment of non small cell lung cancer. **Cancer Invest**. 2005; 23(2):129-33.
38. Cardenas A, Fontenot J, Forster KM, Stevens CW, Starkschall G. Quality assurance evaluation of delivery of respiratory-gated treatments. **J Appl Clin Med Phys**. 2004; 5(3):55-61.
39. ICRU Report 50. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Report 50). **Journal of the ICRU**. 1993; 50

40. ICRU Report 62. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). **Journal of the ICRU**. 1999; 62

41. de Boer HC, Heijmen BJ. eNAL: an extension of the NAL setup correction protocol for effective use of weekly follow-up measurements. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2007; 67(5):1586-95.

42. Soete G, Van de Steene J, Verellen D, Vinh-Hung V, Van den Berge D, Michielsen D, et al. Initial clinical experience with infrared-reflecting skin markers in the positioning of patients treated by conformal radiotherapy for prostate cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2002; 52(3):694-8.

43. Wagner TH, Meeks SL, Bova FJ, Friedman WA, Willoughby TR, Kupelian PA, et al. Optical tracking technology in stereotactic radiation therapy. **Med Dos**. 2007; 32(2):111-20.

44. Boda-Heggemann J, Köhler FM, Küpper B, Wolff D, Wertz H, Mai S, et al. Accuracy of ultrasound-based (BAT) prostate-repositioning: a three-dimensional on-line fiducial-based assessment with cone-beam computed tomography. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2008; 70(4):1247-55.

45. Santanam L, Malinowski K, Hubenshmidt J, Dimmer S, Mayse ML, Bradley J, et al. Fiducial-based translational localization accuracy of electromagnetic tracking system and on-board kilovoltage imaging system. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2008; 70(3):892-9.

46. Neustadter D, Tune M, Zaretsky A, Shofti R, Kushnir A, Harel T, et al. Stability, Visibility, and Histologic Analysis of a New Implanted Fiducial for Use as a Kilovoltage Radiographic or Radioactive Marker for Patient Positioning and Monitoring in Radiotherapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2010; (7):1-8.

47. Jin J, Yin F, Tenn SE, Medin PM, Solberg TD. Use of the BrainLAB ExacTrac X-Ray 6D system in image-guided radiotherapy. **Med Dos**. 2008; 33(2):124-34.

48. Korreman S, Rasch C, McNair H, Verellen D, Oelfke U, Maingon P, et al. The European Society of Therapeutic Radiology and Oncology-European Institute of Radiotherapy (ESTRO-EIR) report on 3D CT-based in-room

image guidance systems: a practical and technical review and guide. **Radiother Oncol**. 2010; 94(2):129-44.

49. Leer JW, Corver R, Kraus JJ, vd Togt JC, Buruma OJ. A quality assurance system based on ISO standards: experience in a radiotherapy department. **Radiother Oncol**. 1995; 35(1):75-81.
50. Matzinger O, Gerber E, Bernstein Z, Maingon P, Haustermans K, Bosset JF, et al. EORTC-ROG expert opinion: radiotherapy volume and treatment guidelines for neoadjuvant radiation of adenocarcinomas of the gastroesophageal junction and the stomach. **Radiother Oncol**. 2009; 92(2):164-75.
51. Poortmans P, Bossi A, Vandeputte K, Bosset M, Miralbell R, Maingon P, et al. Guidelines for target volume definition in post-operative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the EORTC Radiation Oncology Group. **Radiother Oncol**. 2007; 84(2):121-7.
52. Senan S, De Ruysscher D, Giraud P, Mirimanoff R, Budach V. Literature-based recommendations for treatment planning and execution in high-dose radiotherapy for lung cancer. **Radiother Oncol**. 2004; 71(2):139-46.
53. Roels S, Duthoy W, Haustermans K, Penninckx F, Vandecaveye V, Boterberg T, et al. Definition and delineation of the clinical target volume for rectal cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2006; 65(4):1129-42.
54. Armstrong JS. The value of formal planning for strategic decisions: Review of empirical research. **Strategic Management Journal**. 1982; 3(3):197-211.
55. Gulybán Á, Kovács P, Farkas R, Sebestyén Z, Derczy K, Hideghéty K, et al. Short communication Multisegmented radiation therapy as an alternative to 3D conformal radiation therapy therapy , with special reference to breast cancer tangential fields. **Nowo J Oncol**. 2007; 57(3):125-127.
56. Gulybán Á, Kovács P, Sebestyén Z, Farkas R, Csere T, Karácsonyi G, et al. Multisegmented tangential breast fields: a rational way to treat breast cancer. **Strahlenther Onkol**. 2008; 184(5):262-9.

57. Cho BC, Schwarz M, Mijnheer BJ, Bartelink H. Simplified intensity-modulated radiotherapy using pre-defined segments to reduce cardiac complications in left-sided breast cancer. **Radiother Oncol**. 2004; 70(3):231-41.

58. Krueger EA, Fraass BA, McShan DL, Marsh R, Pierce LJ. Potential gains for irradiation of chest wall and regional nodes with intensity modulated radiotherapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2003; 56(4):1023-37.

59. van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2000; 47(4):1121-35.

60. Borger JH, Kemperman H, Smitt HS, Hart A, van Dongen J, Lebesque J, et al. Dose and volume effects on fibrosis after breast conservation therapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 1994; 30(5):1073-81.

61. Rosenstein BS, Lymberis SC, Formenti SC. Biologic comparison of partial breast irradiation protocols. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2004; 60(5):1393-404.

62. Yamada Y, Ackerman I, Franssen E, MacKenzie RG, Thomas G. Does the dose fractionation schedule influence local control of adjuvant radiotherapy for early stage breast cancer? **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 1999; 44(1):99-104.

63. Bentzen SM, Thames HD, Overgaard M. Latent-time estimation for late cutaneous and subcutaneous radiation reactions in a single-follow-up clinical study. **Radiother Oncol**. 1989; 15(3):267-74.

64. Nag S, Gupta N. A simple method of obtaining equivalent doses for use in HDR brachytherapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2000; 46(2):507-13.

65. Weiss E, Hess CF. The impact of gross tumor volume (GTV) and clinical target volume (CTV) definition on the total accuracy in radiotherapy theoretical aspects and practical experiences. **Strahlenther Onkol**. 2003; 179(1):21-30.

66. Hurkmans CW, Borger JH, Pieters B, Russell N, Jansen E, Mijnheer B. Variability in target volume delineation on CT scans of the breast. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2001; 50(5):1366–1372.

67. Matzinger O, Poortmans P, Giraud JY, Maingon P, Budiharto T, van den Bergh AC, et al. Quality assurance in the 22991 EORTC ROG trial in localized prostate cancer: dummy run and individual case review. **Radiother Oncol**. 2009; 90(3):285-90.

68. Musat E, Roelofs E, Bar-Deroma R, Fenton P, Gulybán Á, Collette L, et al. Dummy run and conformity indices in the ongoing EORTC low-grade glioma trial 22033-26033: First evaluation of quality of radiotherapy planning. **Radiother Oncol**. 2010; 95(2):218-24.

69. Musat E, Poortmans P, Van Den Bogaert W, Struikmans H, Fourquet A, Bartelink H, et al. Quality assurance in breast cancer: EORTC experiences in the phase III trial on irradiation of the internal mammary nodes. **Eur J Cancer**. 2007; 43(4):718-24.

70. Van Vaerenbergh K, De Gersem W, Vakaet L, Coghe M, Boterberg T, Bakker M, et al. Automatic generation of a plan optimization volume for tangential field breast cancer radiation therapy. **Strahlenther Onkol**. 2005; 181(2):82-8.

71. Saibishkumar EP, MacKenzie MA, Severin D, Mihai A, Hanson J, Daly H, et al. Skin-sparing radiation using intensity-modulated radiotherapy after conservative surgery in early-stage breast cancer: a planning study. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2008; 70(2):485-91.

72. Esik O, Bortfeld T, Bendl R, Németh G, Schlegel W. Inverse radiotherapy planning for a concave-convex PTV in cervical and upper mediastinal regions. Simulation of radiotherapy using an Alderson-RANDO phantom. Planning target volume. **Strahlenther Onkol**. 1997; 173(4):193-200.

73. Price RA, Murphy S, McNeeley SW, Ma CC, Horwitz E, Movsas B, et al. A method for increased dose conformity and segment reduction for SMLC delivered IMRT treatment of the prostate. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2003; 57(3):843-52.

74. Dogan N, Leybovich LB, King S, Sethi A, Emami B. Improvement of treatment plans developed with intensity-modulated radiation therapy for concave-shaped head and neck tumors. **Radiology**. 2002; 223(1):57-64.

75. Fontenla DP, Napoli JJ, Hunt M, Fass D, McCormick B, Kutcher GJ. Effects of beam modifiers and immobilization devices on the dose in the build-up region. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 1994; 30(1):211-9.

76. Woo TC, Pignol J, Rakovitch E, Vu T, Hicks D, O'Brien P, et al. Body radiation exposure in breast cancer radiotherapy: impact of breast IMRT and virtual wedge compensation techniques. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2006; 65(1):52-8.

77. Lo Y, Yasuda G, Fitzgerald T, Urie M. Intensity modulation for breast treatment using static multi-leaf collimators. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2000; 46(1):187–194.

78. Kestin LL, Sharpe MB, Frazier RC, Vicini FA, Yan D, Matter RC, et al. Intensity modulation to improve dose uniformity with tangential breast radiotherapy: initial clinical experience. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2000; 48(5):1559-68.

79. Vicini Fa, Sharpe M, Kestin LL, Martinez A, Mitchell CK, Wallace MF, et al. Optimizing breast cancer treatment efficacy with intensity-modulated radiotherapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2002; 54(5):1336-44.

80. Zackrisson B, Arevärn M, Karlsson M. Optimized MLC-beam arrangements for tangential breast irradiation. **Radiother Oncol**. 2000; 54(3):209-12.

81. Richmond ND, Turner RN, Dawes PJ, Lambert GD, Lawrence GP. Evaluation of the dosimetric consequences of adding a single asymmetric or MLC shaped field to a tangential breast radiotherapy technique. **Radiother Oncol**. 2003; 67(2):165-70.

82. Mayo CS, Urie MM, Fitzgerald T. Hybrid IMRT plans--concurrently treating conventional and IMRT beams for improved breast irradiation and reduced planning time. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2005; 61(3):922-32.

83. van Asselen B, Raaijmakers CP, Hofman P, Lagendijk JJ. An improved breast irradiation technique using three-dimensional geometrical information and intensity modulation. **Radiother Oncol**. 2001; 58(3):341-7.

84. Galvin JM, Ezzell GA, Eisbrauch A, Yu C, Butler B, Xiao Y, et al. Implementing IMRT in clinical practice: a joint document of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology and the American Association of Physicists in Medicine. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2004; 58(5):1616-34.

85. Bogner L, Scherer J, Treutwein M, Hartmann M, Gum F, Amediek A. Verification of IMRT: techniques and problems. **Strahlenther Onkol**. 2004; 180(6):340-50.

86. Followill D, Geis P, Boyer A. Estimates of whole-body dose equivalent produced by beam intensity modulated conformal therapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 1997; 38(3):667-72.

87. Carli PM, Sgro C, Parchin-Geneste N, Isambert N, Mugneret F, Girodon F, et al. Increase therapy-related leukemia secondary to breast cancer. **Leukemia**. 2000; 14(6):1014-7.

88. Shuryak I, Sachs RK, Hlatky L, Little MP, Hahnfeldt P, Brenner DJ. Radiation-induced leukemia at doses relevant to radiation therapy: modeling mechanisms and estimating risks. **J Natl Cancer Inst**. 2006; 98(24):1794-806.

89. Rubino C, de Vathaire F, Diallo I, Shamsaldin A, Grimaud E, Labbe M, et al. Radiation dose, chemotherapy and risk of lung cancer after breast cancer treatment. **Breast Cancer Res Treat**. 2002; 75(1):15-24.

90. Dörr W, Herrmann T. Second Primary Tumors after Radiotherapy for Malignancies. **Strahlenther Onkol**. 2002; 178(7):357-362.

91. Hall EJ, Wuu C. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2003; 56(1):83-8.

92. Hall EJ. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2006; 65(1):1-7.

93. Kry SF, Salehpour M, Followill D, Stovall M, Kuban DA, White RA, et al. Out-of-field photon and neutron dose equivalents from step-and-shoot intensity-modulated radiation therapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2005; 62(4):1204-16.

94. Kry SF, Salehpour M, Followill D, Stovall M, Kuban DA, White RA, et al. The calculated risk of fatal secondary malignancies from intensity-modulated radiation therapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2005; 62(4):1195-203.

95. Prasad KN, Cole WC, Haase GM. Radiation protection in humans: extending the concept of as low as reasonably achievable (ALARA) from dose to biological damage. **Br J Radiol**. 2004; 77(914):97-9.

96. Erfán J, Olajos J, Bellyei S, Farkas R, Liposits G, Olga É. The state of Hungarian radiotherapy. **Rep Pract Oncol Radiother**. 2005; 10(4):209-216.

97. Mohr P, Brieger S, Stahl J, Witucki G. Linearity of the dose monitor system at low monitor units. **Strahlenther Onkol**. 2007; 183(6):327-31.

98. Aspradakis MM, Lambert GD, Steele A. Elements of commissioning step-and-shoot IMRT: delivery equipment and planning system issues posed by small segment dimensions and small monitor units. **Med Dos**. 2005; 30(4):233-42.

99. Malet C, Ginestet C, Hall K, Lafay F, Sunyach M, Carrie C. A study of dose delivery in small segments. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2000; 48(2):535-9.

100. Hansen VN, Ezzell GA, Budgell GJ, Mott JH, Williams PC, Brugmans MJ, et al. Quality assurance of the dose delivered by small radiation segments. **Phys Med Biol**. 1998; 43(9):2665-75.

101. Das IJ, Kase KR, Tello VM. Dosimetric accuracy at low monitor unit settings. **Br J Radiol**. 1991; 64(765):808-11.

102. Das IJ, Harrington JC, Akber SF, Tomer AF, Murray JC, Cheng CW. Dosimetric problems at low monitor unit settings for scanned and scattering foil electron beams. **Med Phys**. 1994; 21(6):821-6.

103. Reena P, Dayananda S, Pai R, Jamema S, Gupta T, Deepak D, et al. Performance characterization of siemens primus linear accelerator under small monitor unit and small segments for the implementation of step-and-shoot intensitymodulated radiotherapy. **J Med Phys**. 2006; 31(4):269.

104. Ravikumar M, Al Asmary MA, Alla A Sultan R, Al Ghamdi HA. Dose delivery accuracy of therapeutic photon and electron beams at low monitor unit settings. **Strahlenther Onkol**. 2005; 181(12):796-9.

105. Suh WW, Pierce LJ, Vicini FA, Hayman JA. A cost comparison analysis of partial versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2005; 62(3):790-6.

106. Das RK. Brachytherapy Physics: Accelerated Partial Breast Irradiation: Interstitial Implants. **In**: **AAPM Summer School**. **2005.**

107. Vaupel P, Kallinowski F, Okunieff P. Blood flow, oxygen and nutrient supply, and metabolic microenvironment of human tumors: a review. **Cancer research**. 1989; 49(23):6449-65.

108. Dickler A, Seif N, Kirk MC, Patel MB, Bernard D, Coon A, et al. A dosimetric comparison of MammoSite and ClearPath high-dose-rate breast brachytherapy devices. **Brachytherapy**. 2009; 8(1):14-8.

109. Yang Y, Rivard MJ. Monte Carlo simulations and radiation dosimetry measurements of peripherally applied HDR [sup 192]Ir breast brachytherapy D-shaped applicators. **Medical Physics**. 2009; 36(3):809.

110. Meltsner MA, Ferrier NJ, Thomadsen BR. Observations on rotating needle insertions using a brachytherapy robot. **Phys Med Biol**. 2007; 52(19):6027-37.

111. Póti Z, Nemeskéri C, Fekésházy A, Sáfrány G, Bajzik G, Nagy ZP, et al. Partial breast irradiation with interstitial 60CO brachytherapy results in frequent grade 3 or 4 toxicity. Evidence based on a 12-year follow-up of 70 patients. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2004; 58(4):1022-33.

112. Harris JR, Levene MB, Svensson G, Hellman S. Analysis of cosmetic results following primary radiation therapy for stages I and II carcinoma of the breast. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 1979; 5(2):257-61.

113. Wazer DE, Berle L, Graham R, Chung M, Rothschild J, Graves T, et al. Preliminary results of a phase I/II study of HDR brachytherapy alone for T1/T2 breast cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2002; 53(4):889-97.

114. Al-Ghazal SK, Blamey RW. Cosmetic assessment of breast-conserving surgery for primary breast cancer. **Breast**. 1999; 8(4):162-8.

115. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird E, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. **Lancet Oncol**. 2008; 9(4):331-41.

116. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird E, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. **Lancet**. 2008; 371(9618):1098-107.

117. Whelan TJ, Pignol J, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. **N Engl J Med**. 2010; 362(6):513-20.

118. Gulybán Á, Hortobágyi E, Sebestyén Z, Kovács P, Liposits G, Mrázik B, et al. Short communication Improving patient positioning accuracy for breast cancer radiation therapy by using the infra red based ExacTrac system. **Nowo J Oncol**. 2008; 58(5):215-217.

119. Nemeskéri C, Póti Z, Mayer A, Trón L, Gulybán Á, Sáfrány G, et al. Induced acute erythema and late pigmentation may not be correlated: in regards to Perera et al. (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62:1283-1290). **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2006; 65(1):309-10.

# 10. Összefoglaló / Summary

## 10.1. Összefoglalás

A rosszindulatú daganatos emlő kezelése alapjaiban változott meg az elmúlt 20 évben. Napjainkban az adjuváns sugárkezelés elfogadott módja a teljes emlőre adott 50 Gy összdózis, melyet egy 10-16 Gy-es boost irradiáció követ (a tumorágyra). Az emlőállomány sugárkezelése általában két tangenciális (mediális és laterális) besugárzási mező együtteséből adódik. A CT-alapú háromdimenziós konformális (3D-CRT) tervezés megjelenésével a korábbi standard besugárzási irányokat az egyedi célterületekhez igazított optimális besugárzási mezők segítségével lehet minőségileg javítani. Ennek ellenére az emlő sugárterápiás tervezése kihívást jelent, hiszen a konkáv célterületre adandó terápiás dózis mellett alacsony tüdő és szívdózis elérése a komoly nehézségek árán érhető el. Napjainkban az intenzitás modulált sugárterápia (IMRT) technikailag lehetővé teszi az egyes besugárzási mezőkön belül az dózisintenzitás individuális változtatását, azonban ez az eljárás speciális és egyedi minőségbiztosítási ellenőrzést igényel. Az IMRT bevezetése a klinikai gyakorlatba ennek megfelelően komoly előkészületet és tervezést igényel, így a kedvező dozimetriai mutatók ellenére gyakorlati bevezetése az esetek döntő többségében nem valósult meg.

A korai stádiumú rosszindulatú emlődaganat kezelésében az elmúlt évtizedben számos klinikai study indult annak igazolására, hogy az accelerated partial breast irradiation (APBI) ekvivalens kimenetelű terápia a standard külső teljes emlőre (WBI) adott 6 és fél hetes kezeléssel. A közelmúltban befejezett illetve a jelenleg is folyó vizsgálatok alapján nem áll rendelkezésre elegendő információ (elsősorban a hosszú utánkövetés hiánya miatt) ennek a hipotézisnek az alátámasztására. Így a teljes vs. parciális valamint a külső- vs. brachyterápiás emlőbesugárzás LQ-modell alapján történő körültekintő elemzése fontos részét képezi az eddigi rész-ismereteink értelmezésének.

***Célkitűzés***

Elsődleges célkitűzésem között szerepelt olyan tervezési eljárás megalkotása, amely képes a háromdimenziós és intenzitásmodulált tervezési eljárások előnyeit ötvözi. A rövid tervezési és kezelési idő mellett a célterület lefedettségének javítását és a rizikószervek dózisterhelésének csökkentését anélkül, hogy egyedi minőségbiztosításra lenne szükség. Az új tervezési módszer mellett a kezelés alatti ellenőrzési rutin és a

minőségbiztosítási rendszer megfelelő részeinek elemzését, felülvizsgálatát és esetleges kibővítését tűztem ki célként.

Az APBI és WBI dózis- és térfogati-eloszlás alapján történő elemzése elsősorban az LQ-modell megfelelő módosítása alapján képezte a vizsgálatom részét.

A tudományos eredményeket a stratégiai tervezésben használatos SWOT (Stregths, Weaknesses, Opportunities, Threats) analízis segítségével, a gyakorlati kivitelezhetőségre vonatkoztató elemzéssel egészítettem ki.

***Eredmények***

Disszertációmban, a PTE Onkoterápiás Intézetében 2005 február és 2007 márciusa között multiszegmentált konformális sugárterápiás technikával (MS-CRT) kezelt 436 emlődaganatos beteg eredményét hasonlítottam össze a hagyományos 3D-CRT tervekkel. Az MS-CRT terveket a 3D-CRT-s mediális és laterális tangenciális mezőkhöz illesztett optimizált és alacsony súlyozású mezőkkel készítettük. Az MS-CRT és 3D-CRT összevetése alapján a PTV-re vonatkozó 3 volumetrikus (PTV<D95%,PTVD95-107% és PTV>D107%) és egy nevezetes pont-ra (PTVDMAX) vonatkozó adat mind a 436 beteg esetében kedvezőbb értéket mutatott az MS-CRT tervezés esetén. A statisztikai elemzés (kétkarú t-teszt) alapján kivétel nélkül mindegyik változás statisztikailag szignifikáns ($p<0,0001$). Annak ellenére, hogy a PTV mérete széles határok között változott (279ü3ö28 $cm^3$) a céltérfogat paraméterire vonatkozó standard deviáció alacsony értékei alapján az MS-CRT technika individuálisan és hatékonyan reprodukálható. A rizikószervek (teljes szív, azonos oldali tüdő, ellenoldali tüdő és emlőállomány) átlagdózisai nem mutattak statisztikailag szignifikáns eltérést a két tervezési módszer között. A céltérfogaton és rizikószerveken kívüli normál szövet dózismaximumának vizsgálata az MS-CRT tervekre kedvező eredményeket mutatott ($p<0,001$). A kontúrozást követő sugárterápiás tervezés betegenként átlagosan 15-20 percet vett igénybe, melynek során az MS-CRT tervek 7,6 MU-s (SD: 4,0) almezőkkel készültek, ami 4,2 %-os MU növekedés a 3D-CRT-hez képest. Ez az MU növekmény a másodlagos sugárindukált daganat kialakulását a 3D-CRT 1%-os kockázatáról 1,016-1,032%-ra emeli. Az MS-CRT kezelések átlagosan 10 percet vettek igénybe, melyek során minden esetben először a főszegmens, majd ezt követően az alszegmens került kezelésre.

A betegpopulációnkban bevezető jelleggel 2-2 beteg esetében a standard pozícionálást hasonlítottuk össze infravörös markereken alapuló ExacTrac (ET) rendszerrel kiegészített pozícionálással. A multiszegmentált tervekkel kezelt betegek

közül 4 esetben minden kezelési napon pozíció ellenőrzést hajtottunk végre. Háromirányú (cranio-caudalis (CC), ventro-dorsalis (VD) és medio-lateralis (ML)) szisztematikus és random hibát számítottunk, majd a biztonsági margót származtattuk. Tolerálhatóság szempontjából a markerek nem okoztak kellemetlenséget a betegeknek, azonban felhelyezésük átlagosan 2 perccel, azaz mintegy 20%-kal növelték a kezelési időt. Az ET-vel kiegészített pozícionálás 6,6-7,1 mm-el csökkentette a (legkisebb) biztonsági margót, ezen felül a szisztematikus hibát majdnem teljes egészében kiküszöbölte.

MS-CRT technika igényének megfelelően az alacsony monitor unit-os (MU) szegmensekre vonatkozó minőségbiztosítási méréseket végeztem, a 6 MV-s fotonenergia MU-dózis linearitás ellenőrzésekor mindegyik mérés alkalmával 2%-nál kisebb eltérést mértem a várt dózisértékhez képest. Az eltérések átlagában 1 MU esetén 1,42%-os, míg 2 MU és afeletti leadott sugárzás esetén 1% alatti eredményt tapasztaltam. A 18 MV foton energia ellenőrzése során a 2 MU és afeletti sugárzás esetén az egyes mérési eltérések nem haladták meg a 2%-ot, valamit az átlagos eltérések 1-2 MU-s sugárzás esetén emelkedtek 1% fölé. A bevezető mérésekre alapozva megállapítottuk, hogy a 2 MU-s almezők már biztonsággal kivitelezhetőek, ennek megfelelően a minőségellenőrzési rendszert kiegészítettük az alacsony MU-s mezők dózislinearitásának mérésére irányuló rendszeres ellenőrzésekkel, hogy a kezdeti mérések alapján a szükséges ellenőrzési szintet fenntartsuk.

Az LQ-modell szerint elvégzett számítás a 25x2 Gy-es és 10x3,75 Gy-es frakcionálás esetén a BED tumorra (BED10Gy) vonatkoztatott értéke a 25x2 Gy előírt dózisra kedvezőbb értéket mutat azonos volumetrikus dóziseloszlás esetén (külső WBI vs. külső APBI), amely késői mellékhatásra (BED3Gy) közel azonos értéket eredményez. A Dose modification factor (DMF) kiterjesztésével az azonos céltérfogatra vonatkoztatva a brachy APBI azonos emlővolumenre a szélsőségesen (20%-200%) inhomogén fizikai dóziseloszlás először értékhatárok alapján vetettük össze, majd grafikus ábrázolással egészítettük ki minkét BED értékre (10 Gy és 3Gy), megkönnyítve a megfelelő értelmezést. Az inhomogén dóziseloszlásból adódóan a túldozírozást szenvedő emlőállományban meghatározható egy olyan DMF tartomány, amelyre az akut mellékhatás rizikója elfogadhatóan alacsony, de késő mellékhatásra vonatkoztatva ez a kockázat lényegesen emelkedik. A klinikai eredmények a DMF 1,5-2,0 közötti tartományára valószínűsítik ennek bekövetkeztét.

***A SWOT analízis eredménye***

Az MS-CRT kezelési technika bevezetése a klinikai gyakorlatba nem ütközik nehézségbe, hiszen egyetlen munkafolyamatot érint, ami mellett változatlanul hagyja a kialakított rendszert.

A betegpozícionálás pontosságának növelése mellett klinikai bevezetése nehézségekbe ütközhet, hiszen a beteg közreműködése mellett is megváltoztatja a napi kezelés menetét, amely szükségszerűen tanulási folyamattal jár együtt. Még tapasztalt személyzet és közreműködő beteg esetén is 20%-al növeli a kezelési időt, így gyakorlati lehetőségének és klinikai hasznának érdemi megítéléséhez további elemzés és adatgyűjtés szükséges.

A DMF-el korrigált LQ-modell és a SWOT analízis szerint az APBI brachyterápiás kivitelezése és annak klinikai bevezetése ellentmond a gazdasági, dozimetriai és mellékhatással kapcsolatos szempontoknak, így standard kezelési lehetőségként való feltűntetése nem megalapozott. Amennyiben az APBI-ből benefitáló betegcsoport evindencia-alapon meghatározottá válik, a külső sugárterápiás modalitás választása minden szempontból indokolt.

## 10.2. Summary

The treatment strategy for malignant breast cancer has changed dramatically in the last 20 years. Today the standard of care in terms of radiotherapy for the adjuvant treatment is [a total dose of] 50 Gy for the whole breast followed by 10-16 Gy boost [to the tumour bed]. The breast has traditionally been irradiated using two tangential fields (medial and lateral). The introduction of CT-based three-dimensional conformal (3D-CRT) treatment planning allowed treatment to be optimized through the use of individualised target volumes and beam directions. Despite this, breast radiotherapy remains a challenge due the concave target volume and the close proximity of organs at risk (e.g. lung, heart). With the help of the introduction of intensity-modulated radiotherapy (IMRT) it has become possible to adapt the dose-intensity within the irradiation field. However, this technology requires individual patient quality assurance and therefore the clinical implementation of IMRT needs adequate preparation and planning. This may be why it has not been widely introduced into daily clinical practice, despite its dosimetric advantages.

In the last decade several clinical studies have been initiated in early stage breast cancer, investigating the equivalence between accelerated partial breast irradiation (APBI) and whole-breast irradiation (WBI). Based on the recently completed and currently ongoing studies we are still lacking adequate long-term follow-up to provide the clinical evidence supporting the APBI approach. Therefore the area of whole vs. partial and external vs. interstitial breast irradiation needs to be carefully explored and investigated, especially with reference to the linear-quadratic model, to illustrate and predict several aspects regarding the different treatments.

***Aims***

My primary goal was to create a treatment technique which incorporates the advantages of both 3D-CRT and IMRT: short planning and treatment time without the need for individual patient QA and better PTV coverage and homogeneity with a reduction of the radiation burden for the organs at risk. The

investigation aimed to assess the effect of the novel approach on treatment positioning and verification and on the necessity of an additional machine QA procedure.

My additional goal was to compare the APBI and WBI approaches based on physical dose- and volume-distribution through an appropriately modified LQ-model.

The scientific achievements were measured through the SWOT (Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats) analysis, to assess the difficulty and efficacy of the implementation into daily clinical practice.

***Results***

Between January 2005 and February 2007 436 women from the University Of Pecs Oncotherapy Department with breast cancer were treated with multisegmented conformal irradiation (MS-CRT). To generate the MS-CRT plan first a 3D-CRT plan was produced, then an optimized low-weight sub-field was added to the tangential fields. In the comparison of MS-CRT and 3D-CRT all three volumetric parameters (PTV<D95%, PTVD95-107% and PTV>D107%) and the maximum dose of the PTV (PTVDMAX) showed a beneficial effect for all 436 patients with MS-CRT compared to 3D-CRT. Statistical analysis (two-sided t-test) showed this difference to be statistically significant ($p<0,001$). Even though the PTV size varied in our patient population (279-3028 $cm^3$) the standard deviations of the PTV parameters were low for MS-CRT, which confirms the reproducibility of the adaptation of the technique for the individual patient. The mean doses to organs at risk did not show statistically significant differences, however the normal tissue maximum doses were significantly lower for MS-CRT ($p<0,001$). The planning required, on average, 15-20 minutes for the MS-CRT. The additional sub-segments required, on average, 7.6 MU (SD: 4.0), which is 4.2% increase in total MU compared to 3D-CRT. The estimated risk of secondary radiation-induced cancer was increased from 1% (3D-CRT) to 1.016-1.032% using MS-CRT, which is reasonably low compared the 1,75% risk for IMRT. The MS-CRT treatments took 10 minutes on average, where the irradiation was

performed first from the main segment followed by the sub-field for both tangential beams.

In four cases we performed an extensive pilot study through daily treatment verification. Two patients were positioned by the standard approach, meanwhile for the other two cases we extended it with the ExacTrac system. The calculated three-dimensional (cranio-caudal (CC), ventro-dorsal (VD), medio-lateral (ML)) errors were transferred to the systematic and random error and the derived safety margins. The resulting safety margins for the standard approach were 9.8/8.0/7.1 mm (for cranio-caudal/ventro-dorsal/medio-lateral direction). These were reduced to 2.7/1.2/1.5 mm while using ExacTrac. The markers did not cause difficulty for the patients (tolerability is good), however the entire treatment time increased by 2 min (20%) for each treatment session, due the time of the placement of the 5 markers. The positioning with ET reduced the (possible) safety margin by 6.6-7.1 mm, and almost eliminated the systematic error.

At the time of the introduction of the MS-CRT technique, we performed introductory measurements for the low MU fields for dose-MU linearity at each photon energy. The 6 MV photon energy showed less than 2% error for each individual measurement (starting with 1 MU), and the average measurement error was less than 1% from 2 MU. The same conditions for 18 MV resulted in acceptable stability from 2 MU for individual measurements (with 2% thresholds) and for the average (with maximum 1% error). This confirms that regardless of the photon energy (6MV or 18MV) using larger than or equal to 2 MU fields is feasible. Based on the initial measurements the institutional machine quality assurance protocol was extended to have specific measurements on the low MU with adequate frequency.

The calculation based on the LQ-model at 25x2 Gy and 10x3.75 Gy fractionation for BED tumour (BED10Gy) showed advantages of the „regular" 25x2 Gy approach for the each volumetric dose-inhomogeneity (i.e. that found in external WBI and that found in external APBI). The comparison related to the late toxicity (BED3Gy) resulted in similar ranges for the two approaches. Dose Modification Factor (DMF) was introduced into the LQ-model to correct for the wide range of inhomogeneity (20-200%) in the breast volume. Single value-based

comparison was performed and further graphical representations were produced for tumour/acute toxicity (BED10Gy) and for late toxicity (BED3Gy). Based on the inhomogeneity and the overdosed volume, there is a possibility to define a sub-volume and a DMF range where the risk of acute toxicity is reasonably low. However this risk increases significantly for late toxicity. The clinical results are likely to confirm that this happens in a DMF range of 1.5-2.0. This confirms the clinical experience.

***The SWOT analysis***

The MS-CRT technique should only affect one part of the treatment preparation workflow. In all other ways the treatment chain did not suffer any substantial changes. Therefore its introduction into daily clinical practice should be feasible without any major planning.

Using the ExacTrac system to increase the accuracy of patient positioning might be difficult, since its introduction alters several steps within the workflow, especially treatment delivery. The benefit of its introduction is also dependant on patient consent and compliance, which also requires a learning curve. Even with experienced staff the treatment time was increased by approximately 20%, which might limit practical usage. Our investigation is limited due the small number of patients; therefore larger number of patients needs to be investigated to have a final conclusion on the feasibility of daily ExacTrac positioning.

Based on the DMF corrected LQ-model and the SWOT analysis the brachytherapy APBI is lacking feasibility on economic, dosimetric, and toxicity aspects, thereby highlighting why, as a standard treatment, it is not well-established on the evidence-based level. Until a patient population is properly identified that will benefit specifically from APBI, external treatment modalities should be employed and investigated preferentially.

# 11. Ábra és Táblázatjegyzék

## 11.1. Ábrák

1. ábra A dózis-sejthalál összefüggés ábrázolás logaritmikus skálán, az LQ-modell értelmezése ..... 14
2. ábra A céltérfogatok felépítése az ICRU 62-es ajánlás szerint ..... 20
3. ábra Forward (bal) és inverz (jobb) tervezési megközelítés ..... 21
4. ábra Példa mezőellenőrzésre, DRR (bal) és EPI (jobb) regisztrációja és a mezőhatárok összevetése ..... 23
5. ábra Az MS-CRT-vel kezelt beteg életkora a kezelés idején ..... 27
6. ábra A céltérfogat definiálását segítő "PTV-out" struktúra (bal) és a végleges PTV kontúr (jobb) ..... 28
7. ábra A PTV méretének eloszlása a 436 beteg terve alapján ..... 29
8. ábra A középvonal “dummy” struktúra (sárga), segítség az ideális gantry állás megtalálásához ..... 30
9.ábra A 3D-CRT terv rekonsrukciós nézete: a célterület (piros), rizikószervek (narancs, lila, kék) és a besugárzási mezők (sárga) ..... 31
10. ábra BEV-ből a megfelelő dózisfelhők (lila) keresése almező generálásra: ... 31
11. ábra Mediális mező BEV főszegmens (bal) és a dózisfelhőhöz illesztett almező (jobb) ..... 32
12. ábra Az MS-CRT tervezés logikai gondolatmenete ..... 33
13. ábra Az ET-vel kiegészített pozícionálás az ideálisan elhelyezett 5 IR-reflektív marker segítségével ..... 36
14. ábra Az ET rendszer pozícionálás pontosságának kijelzése és kategóriái ..... 37
15. ábra Az ET rendszer időskálán jelzett eltérése ..... 37
16. ábra A DRR-EPI vertikális eltérésének anatómiai irányokra vetítése ..... 38
17. ábra PTV dozimetriai paramétereinek összevetése, 3D-CRT vs. MS-CRT (A: aluldozírozás, B: lefedettség, C: túldozírozás, D: maximum dózis) ..... 44
18. ábra A rizikószervek átlagdózisának és a normálszövet maximumdózisának alakulása 3D-CRT vs. MS-CRT alapján ..... 46
19. ábra A teljes tervhez és az alszegmensekhez felhasznált MU-k száma ..... 46

20. ábra A BED és a ekvivalens dózis tumorágyra és akut mellékhatásra számítva inhomogenitás korrekció alaján ..... 51
21. ábra A BED és a ekvivalens dózis késői mellékhatásra számítva inhomogenitás korrekció alapján ..... 51
22. ábra Az emlő külső és brachyterápiájának összevetése BED volumetrikus reprezentáció alapján a tumorágy és akut mellékhatásra vonatkoztatva . 52
23. ábra 3D-s nézet a konkáv céltérfogat (fehér), a gerincvelő (világoskék) és a dummy struktúra (sötétkék) megjelenítésével 1997-ben (Ésik és mtsai (72)) ..... 54
24. ábra Az intersticiális CT-alapú brachyterápiás tervezés jellemző dóziseloszlása (106) ..... 67
25. ábra Az intersticiális emlőbrachy jellemző kumulatív DVH-ja (106) ..... 67

## *11.2. **Táblázatok***

1. táblázat A mediális és laterális eltérésekből származtatott napi átlagértékek összeg alapján ..... 38
2. táblázat Az LQ-modell-hez alkalmazott bemeneti paraméterek ..... 41
3. táblázat a DMF határai a kiegészített LQ-modellhez..... 42
4. táblázat A 3D-CRT és az MS-CRT eredményeinek összehasonlítása 436 beteg terve alapján ..... 47
5. táblázat A származtatott SZH, RH és BM háromirányú értékei..... 48
6. táblázat A 6MV-s fotonenergia 1-10 MU-hoz tartozó linearitása ..... 48
7. táblázat A 18 MV-s fotonenergia 1-10 MU-hoz tartozó linearitása ..... 49
8. táblázat A DMF-el korrigált LQ modell számítás eredménye ..... 50
9. táblázat Az irodalomban publikált multiszegmentált eljárások összehasonlító táblázata ..... 60
10. táblázat az MS-CRT klinikai bevezetésére vonatkozó SWOT analízis ..... 62
11. táblázat SWOT analízis az ET-vel kiegészített pozícionálás bevezetéséről .. 63
12. táblázat A brachyterápiás APBI klinikai bevezetésére vonatkoztatott SWOT analízis ..... 70

# A. Függelék

**Linac Dose QA: OmniWedge™© 2005.01.28.**

**Cél:** A Linac "monitor egység - dózis" linearitásának ellenőrzése, **OmniWedge™©** használatához tartozó Dose QA (Ellenőrzés, hogy használhatóak-e a kis MU-s szegmensek).

**Eszközök**: Dose1 Scanditronix dozimméter, FC65-P Farmer típusú ionizációs kamra, plexi-fantom.

**Mérés menete:** Összeállítás után az aktuális hőméréséklet és nyomás leolvasása és beadása a Dose1-be, userfactor beállítása, 300 V feszültség bekapcsolása az ionizációs kamra két pólusára. Majd az adott energiára eső dmax helyen először a 10x10-es mezőre hitelesített 100 MU egységgel ekvivalens dózis meghatározása. Következő lépésben 1-10 MU intervallumon 1 MU-os, míg 10-200 MU intervallumon 10 MU-os lépésközönként minden egyes értékhez minimálisan 3 mérés elvégezve, az értékek átlagolása, majd a meglévő (MU,cGy) koordinátákra egyenes illesztése.

**A mérés gyakorisága:** kéthetente (Mannheim-i IMRT kurzus alapján)

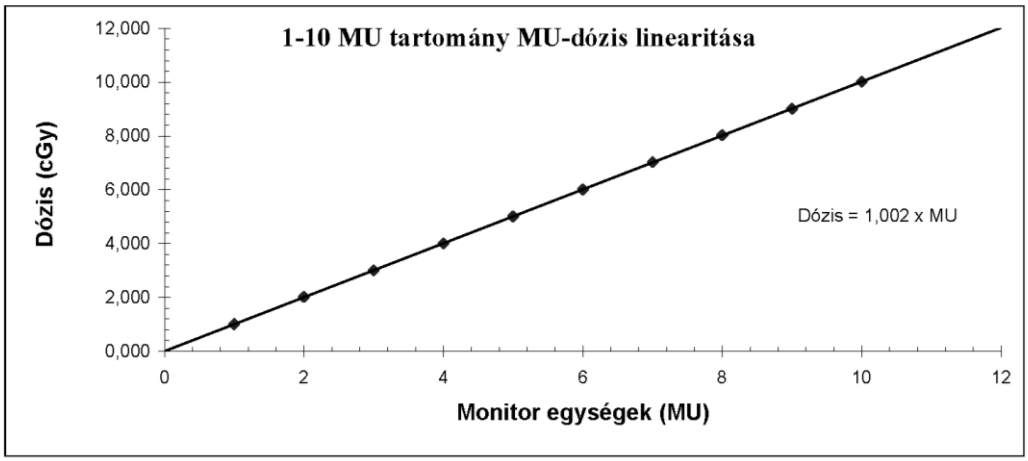
**A mérést végezte: Gulybán Ákos**

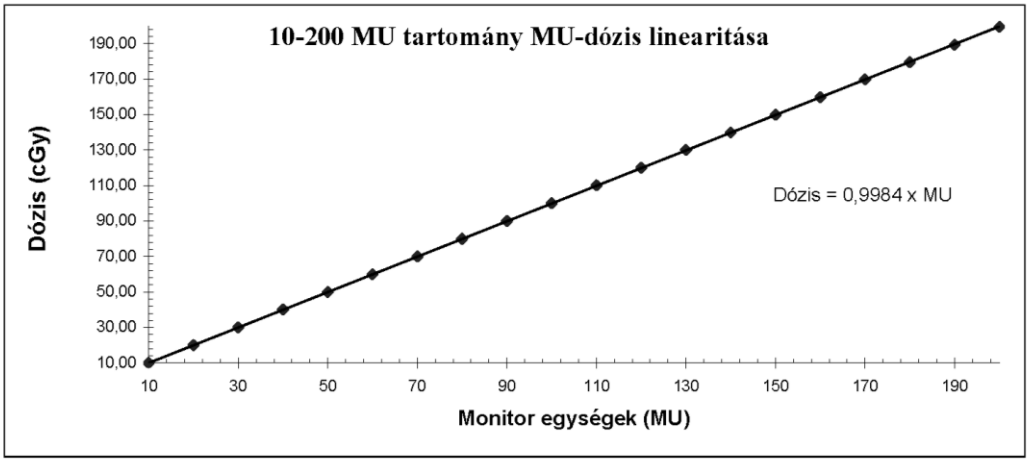
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Energia: | 6MV | Hőmérséklet | 21ºC | Mezőméret | 10cm x10cm |
| Referencia | 100,2 cGy | Nyomás | 994 hPa | userfactor | 1.000 |
| SAD | 101,5cm | dmax | 1,5cm | SSD | 100cm |

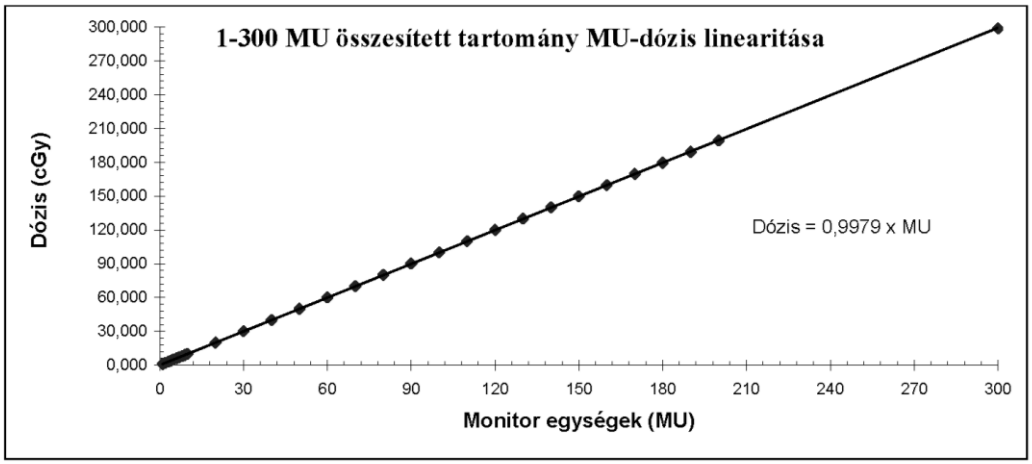
| MU | mérések (cGy) | | | átlag (cGy) | eltérés | referencia (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 100 | 100,1 | 100,1 | 100,1 | 100,1 | 0% | 100% |

| Sorszám | MU | 1.mérés (cGy) | 2.mérés (cGy) | 3.mérés (cGy) | Átlag (cGy) | Ref.eltérés (%) | Eltérés (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **1** | 1 | 1,018 | 0,996 | 1,006 | 1,007 | **0,57%** | 2,25% |
| **2** | 2 | 2,006 | 2,020 | 2,007 | 2,011 | **0,45%** | 0,90% |
| **3** | 3 | 3,011 | 2,999 | 2,997 | 3,002 | **-0,02%** | 0,58% |
| **4** | 4 | 3,989 | 3,998 | 4,020 | 4,002 | **-0,04%** | 0,88% |
| **5** | 5 | 4,995 | 5,003 | 5,025 | 5,008 | **0,05%** | 0,69% |
| **6** | 6 | 6,001 | 6,007 | 6,020 | 6,009 | **0,06%** | 0,36% |
| **7** | 7 | 7,000 | 7,039 | 7,034 | 7,024 | **0,25%** | 0,69% |
| **8** | 8 | 8,029 | 8,023 | 8,022 | 8,025 | **0,21%** | 0,11% |
| **9** | 9 | 9,023 | 9,014 | 9,001 | 9,013 | **0,04%** | 0,26% |
| **10** | 10 | 10,03 | 10,01 | 10,01 | 10,02 | **0,07%** | 0,27% |
| **11** | 20 | 19,98 | 20,04 | 20,02 | 20,01 | **-0,03%** | 0,33% |
| **12** | 30 | 30,03 | 30,05 | 30,05 | 30,04 | **0,04%** | 0,09% |
| **13** | 40 | 40,02 | 40,02 | 40,06 | 40,03 | **-0,02%** | 0,13% |
| **14** | 50 | 49,94 | 50,05 | 50,04 | 50,01 | **-0,08%** | 0,28% |
| **15** | 60 | 59,96 | 59,99 | 59,99 | 59,98 | **-0,13%** | 0,07% |
| **16** | 70 | 69,96 | 70,05 | 69,98 | 70,00 | **-0,10%** | 0,15% |
| **17** | 80 | 80,00 | 80,02 | 80,04 | 80,02 | **-0,07%** | 0,05% |
| **18** | 90 | 90,03 | 90,02 | 90,05 | 90,03 | **-0,06%** | 0,04% |
| **19** | 100 | 100,0 | 100,0 | 99,87 | 99,96 | **-0,14%** | 0,17% |
| **20** | 110 | 110,0 | 110,1 | 110,1 | 110,07 | **-0,04%** | 0,12% |
| **21** | 120 | 120,0 | 120,0 | 120,0 | 120,00 | **-0,10%** | 0,00% |
| **22** | 130 | 130,0 | 130,0 | 130,1 | 130,03 | **-0,07%** | 0,10% |
| **23** | 140 | 140,0 | 139,7 | 140,0 | 139,90 | **-0,17%** | 0,29% |
| **24** | 150 | 149,9 | 149,9 | 149,8 | 149,87 | **-0,19%** | 0,09% |
| **25** | 160 | 159,7 | 159,8 | 159,6 | 159,70 | **-0,29%** | 0,13% |
| **26** | 170 | 169,7 | 169,7 | 169,8 | 169,73 | **-0,26%** | 0,08% |
| **27** | 180 | 179,5 | 179,6 | 179,5 | 179,53 | **-0,36%** | 0,07% |
| **28** | 190 | 189,4 | 189,3 | 189,1 | 189,27 | **-0,49%** | 0,18% |
| **29** | 200 | 199,3 | 199,3 | 199,4 | 199,33 | **-0,43%** | 0,07% |
| **30** | 300 | 298,9 | 299,0 | 298,8 | 298,90 | **-0,47%** | 5,00% |

A mérés összesítése alapján elmondható, hogy a referenciaméréshez képes a linearitás szórása ± 0,3%-on belül van.


1-10 MU tartomány MU-dózis linearitása
Dózis (cGy)
12,000
10,000
8,000
6,000
4,000
2,000
0,000
0
2
4
6
8
10
12
Monitor egységek (MU)
Dózis = 1,002 x MU


10-200 MU tartomány MU-dózis linearitása
Dózis (cGy)
190,00
170,00
150,00
130,00
110,00
90,00
70,00
50,00
30,00
10,00
10
30
50
70
90
110
130
150
170
190
Monitor egységek (MU)
Dózis = 0,9984 x MU


1-300 MU összesített tartomány MU-dózis linearitása
Dózis (cGy)
300,000
270,000
240,000
210,000
180,000
150,000
120,000
90,000
60,000
30,000
0,000
0
30
60
90
120
150
180
210
240
270
300
Monitor egységek (MU)
Dózis = 0,9979 x MU