



Egyénre szabott sugárterápia a toxicitás csökkentésére emlő- és prosztatákban

Ph.D. Tézis

Dr. Kószó Renáta Lilla

Témavezető:

Dr. Varga Zoltán Ph.D.

Interdiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskola

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar

Onkoterápiás Klinika

Szeged

2018

1. Bevezetés

A sugárterápia a prosztatata- és az emlődaganatok kezelésének egyik alappillére. A betegek többsége hosszan túlélő, az irradiáció azonban növelheti a nem daganat okozta morbiditás kockázatát.

A nyirokrégiókkal kiterjesztett kismedencei irradiáció a magas rizikójú, szervre lokalizált vagy lokálisan előrehaladott prosztatadaganatok standard kezelési lehetősége. Az ép szövetek terhelése elsősorban a belek radiogén károsodásának veszélye miatt azonban korlátozza a dóziseszkalációt és a daganatkontrollt. A szövődmények kialakulásával kapcsolatos rizikófaktorok egyike a kismedencei szervek dózisterhelése. A besugárzott rektum- és vékonybélterfogat csökkenthető intenzitás-modulált és képvezérelt sugárterápia alkalmazásával, valamint az optimális kezelési testhelyzet megválasztása révén.

Emlődaganatok esetében a sugárkezelés indukálta szívkárosodás kialakulása összefüggésbe hozható a szív különböző struktúráinak sugárterhelésével. A hason történő betegpozicionálás a szív és a besugárzási mezők egymáshoz való viszonyának megváltozása, a részleges emlőbesugárzás pedig az irradiált térfogat csökkentése révén járul hozzá a szív sugárterhelésének csökkenéséhez. A hason történő betegpozicionálás jelentősen csökkenti az azonos oldali tüdő és számos esetben a szív terhelését, ezáltal több centrumban a hagyományos, háton történő betegrogzítés alternatívájává vált. Részleges emlőbesugárzásra számos teleterápiás technika alkalmazható, többek között 3-dimenziós konformális besugárzás (3D-conformal radiotherapy, „3D-CRT”) foton és/vagy elektronmezőkkel, intenzitás-modulált sugárterápia (intensity-modulated radiotherapy, „IMRT”) és térfogat-modulált ívterápia (volumetric-modulated arc therapy, „VMAT”). A különböző módszerek hatékonyságát és biztonságosságát igazoló klinikai eredmények alapján hazai és nemzetközi irányelvek a technika egyre szélesebb körű alkalmazását javasolják.

2. Célkitűzések

2.1 Nyirokrégiókkal kiterjesztett prosztatatabesugárzás során a háton, illetve hason, „belly board”-on történő pozicionálás rizikószerv-terhelésre vonatkozó hatásának prospektív vizsgálata.

2.2 Prospektív vizsgálat egyszerű klinikai módszer fejlesztésére bal oldali emlőbesugárzás esetén a kedvezőbb betegpozíció előrejelzésére validált modell alkalmazásával.

2.3 Akcelerált parciális emlőbesugárzás esetén a legkedvezőbb besugárzási technika és terv kiválasztása: személyre szabott optimális dóziseloszlás és rizikószerv-védelem prospektív vizsgálat keretében.

3. Betegek és módszerek

3.1 *A betegpozicionálás hatása a vékonybelek, a vastagbél és a végbél sugárterhelésére „IMRT” technikával történő nyirokrégiókkal kiterjesztett prosztatata besugárzás esetén*

3.1.1 *Betegek*

Beválasztási kritériumok: szövettanilag igazolt, magas rizikójú, szervre lokalizált vagy lokálisan előrehaladott (T2-4 N0-1 M0 stádiumú), definitív kismedencei irradiációban részesülő prosztatadaganatos betegek.

3.1.2 *Betegpozicionálás és topometriás CT vizsgálat*

„Belly board”-on, hason fekvő pozícióban, valamint háton fekvő testhelyzetben, individuális hatpontos termoplasztikus maszk rögzítést követően 5 mm-es szeletvastagságú topometriás CT vizsgálat történt a rekesztől a combnyak szintje alatt mért 10 cm-es magasságig, protokoll szerinti hólyagteltetés mellett.

3.1.3 *Célterület- és rizikószerv-kontúrozás*

Kontúroztuk a makroszkópos daganattérfogatot (gross tumour volume, GTV): a prosztatata (GTV_p), az esetlegesen jelen lévő kóros nyirokcsomók (GTV_N) és az ondóhólyagok MRI alapján. A nyirokutak klinikai céltérfogata (clinical target volume, CTV_N) a parailiákális, presz akrális és obturator nyirokutakat tartalmazta. A prosztatata tervezési céltérfogatát (planning target volume, PTV_p) a „GTV_p” anterior, szupero-inferior, és jobb-bal irányú 10 mm-es, poszterior irányú 7 mm-es kiterjesztésével generáltuk. A „PTV_{pvs}”-t a „GTV_p” és az ondóhólyagok uniójának poszterior 10 mm-es, egyéb irányokban 15 mm-es biztonsági zónával történő növelése adta. A „PTV”-t a „PTV_{pvs}”, a „CTV_N” 7 mm-es (és a „GTV_N” 10 mm-es) biztonsági zónájának egyesítése adta. Rizikószervekként a vékony-, vastag- és végbélet, a húgyhólyagot, a femurfejeket és a csontos képleteket kontúroztuk. A rektumot a tuber ischii magasságától a rektum-sigma áthajlásig definiáltuk (R), kijelölve a retroprostatikus szakaszt (R1), valamint ennek szupero-inferior 10 mm-es kiterjesztését (R2).

3.1.4 *Rektumkiterjedés és rektum-prostatata távolság mérés*

A legnagyobb antero-poszterior prosztatataátmérő magasságában meghatároztuk a rektum antero-poszterior és laterális átmérőit. A prosztatata hátsó falától a rektum elülső falának mediális

és kétoldali laterális pontjaihoz merőlegeseket állítva mértük a rektum-prosztata távolságot. A méréseket két független vizsgáló végezte, mindketten kétszeri alkalommal.

3.1.5 „IMRT”-tervezés és dozimetriai elemzés

A „PTV”-re 25x1,8 Gy, a „PTV_{pvs}” volumenre 7x2 Gy szekvenciális boost, a „PTV_p”-re további 9x2 Gy szekvenciális boost dózist írtunk elő. Mindkét testhelyzetre besugárzási tervek készültek, a „PTV” esetében hétmezős sliding window „IMRT” technikával, 6 MV foton energiákkal. A „PTV_{pvs}” és a „PTV_p” ellátására „VMAT” tervek készültek, 6 MV fotonenergiákkal. Prioritás volt a „PTV” lefedettsége a „PTV” 95%-át lefedő 95%-os izodózisgörbe mellett. A „PTV”-volumenek körül 15, 30, 40 és 50 mm-es segédmarginokat generáltunk. Dózis-volumen hisztogram elemzés történt minden definiált térfogat esetén.

3.1.6 Besugárzás és képvezérlés

A besugárzást Varian TrueBeamSTx lineáris gyorsítón végeztük (Varian Oncology Systems, Palo Alto, CA, USA) hason történő pozicionálással. A képvezérlés napi kV-cone beam CT (CBCT) mellett történt, a csontos képletek automatikus illesztésével.

3.1.7 Statisztikai analízis

Az eredményeket átlag \pm standard deviáció (SD), átlag \pm standard hiba (SE) vagy medián értékekkel közöltük. A hason és háton fekvő helyzetben nyert térfogat- és dóziskülönbségeket páros t-próbával elemeztük. Az intra- és interobszerver variabilitást a távolságok átlagából korrelációs analízissel határoztuk meg. A feldolgozást SPSS 20.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programmal végeztük.

3.2 Egyszerű klinikai módszer bal oldali emlőbesugárzáskor a szív terhelése szempontjából előnyös hason vagy háton történő pozicionálás megválasztására

3.2.1 Háttér

Klinikánkon a korábbi években olyan, lineáris regresszió alapuló statisztikai modellt fejlesztettünk ki, amely a bal oldali emlődaganatos betegek sugárterápiájához néhány adat alapján megbecsüli a szívterhelés szempontjából kedvezőbb testhelyzetet. A kalkulátor számára a következő adatokra volt szükség: testtömeg-index (body mass index, „BMI”), a bal elülső leszálló koszorúér (left anterior descending artery, „LAD”) közepének magasságában a „LAD” és a mellkasfal közötti legrövidebb távolság (D_{med}) és a várható besugárzási mezőkbe foglalt szívterület (A_{heart}) nagysága. Ahhoz, hogy a szükséges prediktorokat a beteg minél kisebb sugárterhelésével tudjuk definiálni, olyan módszert dolgoztunk ki, amely a topogram segítségével egyetlen CT-szelet meghatározása alapján teszi lehetővé a D_{med} és az A_{heart} értékek meghatározását.

3.2.2 *A vizsgálat felépítése*

A vizsgálatba baloldali posztoperatív emlőbesugárzásban részesülő betegeket vontunk be. A topogram alapján a „LAD” közepének magasságában azonosított referenciasíkban egyetlen CT-szelet leképezése történt, majd ezen meghatároztuk a D_{med} és az A_{heart} nagyságát. A „BMI”-értékeket felhasználva a kalkulátor segítségével megbecsültük a „LAD” átlagdózisának és a szív 25 Gy-vel terhelt térfogatának különbségét hason, illetve háton történő pozícióban. A 100 beteget felölelő validációs esetsorozaton történő tesztelés során mindkét testhelyzetben elkészültek a teljes CT sorozatok, kontúrok és konformális besugárzási tervek. A teljes, háton fekvő helyzetben készített CT-sorozat alapján meghatározható volt a „LAD” medián síkjának pontos helyzete, így elemezni tudtuk a síkkiválasztás helyességét, illetve hatását a prediktorok mértékére, és ezen keresztül a modell javaslatára.

A mindennapi gyakorlatot reprezentáló mérési sorozatban 60 betegről egyetlen CT-sorozat leképezése történt a kalkulátor javaslata alapján. Második sorozat azon esetekben készült, amikor az adott testhelyzetre előírt dózismegszorítások nem voltak tarthatók a kalkulátor által javasolt pozícióban. Diszkordáns esetekben a testhelyzet megválasztásának tekintetében a „LAD” terhelése volt az elsődleges szempont.

A validációs esetsorozatban elérhető volt a „LAD” és a szív terhelésének különbsége a két testhelyzetben a tervezőrendszer adatai és a kalkulátor javaslata alapján, a napi gyakorlati sorozatban csak a becsült dózisok. Az elemzés a következők alapján történt: 1. a referenciasík egyezése a háton fekvő készített CT-sorozat medián síkjával, 2. a síktévesztés hatása a prediktorok értékeire és a kedvező testhelyzet megválasztására, 3. az egyszerű módszer szenzitivitásának és specificitásának vizsgálata a topogram alkalmazása során nyert dozimetriai adatok alapján. A napi gyakorlati sorozatban elemeztük a kalkulátor által javasolt testhelyzet elfogadhatóságát, a két CT-sorozat elkészítése nélkül elért „LAD”- és szívterhelést, valamint második CT-sorozat elkészítésének, a testhelyzet- és besugárzási technika módosításának szükségességét.

3.2.3 *A módszer külső esetsorozaton történő tesztelése*

A módszert a hason történő emlőbesugárzásban jártas független sugárterápiás központban (Department of Radiation Oncology, University Hospital of Liège, Liège, Belgium) is teszteltük. Topogram alapján megtörtént a referenciasík kiválasztása, majd az e síkban mért „ D_{med} ” és „ A_{heart} ” paramétereket és a „BMI”-értékeket felhasználtuk a kalkulátorral történő predikcióhoz. A „ D_{med} ” és „ A_{heart} ” értéket meghatároztuk a CT-sorozat medián síkján is. Elemeztük a „LAD” és a szív dózisainak különbségét a két pozíció között a tervezőrendszerből

nyert és a kalkulátor által becsült adatok alapján. A referenciasík helyességét, valamint új szenzitivitási és specificitási eredményeket is értékeltünk.

3.2.4 Statisztikai analízis

A kalkulátor fejlesztése lineáris regressziós modell alapján történt, a beteg anatómiai tulajdonságait figyelembe véve, az átlagos „LAD”-dózis („ ΔMD_{LAD} ”) és a 25 Gy dózissal terhelt szívtérfogat ($\Delta V_{25Gyheart}$) függő változókat alkalmazva. Az elvágópont-érték alapján határoztuk meg a kedvezőbb betegpozíciót. A küszöbértékeket a korábbi és a jelen adatok alapján kalkulált szenzitivitási és specificitási adatokra optimalizáltuk. A szenzitivitást és specificitást háton fekvő helyzettel kalkuláltuk pozitív determinánsként. A „ ΔMD_{LAD} ”-hez 0,6 Gy, a „ $\Delta V_{25Gyheart}$ ”-hez 1,0% elvágópont-értékek választottunk. Az elvágópont-értékek meghatározásakor a legalább 80%-os szenzitivitás és az emellett maximálisan elérhető specificitás volt a szempont. A kedvező testhelyzet kiválasztásával elérhető szív- és „LAD” dóziskorlátokat százalékos becsléssel definiáltuk. A statisztikai analízis SPSS 22.0 for Windows programmal történt.

3.3 „3D-CRT”, sliding window „IMRT” és „VMAT” technikák dozimetriai összehasonlítása külső részleges emlőbesugárzás esetén

3.3.1 Betegek

Beválasztási kritériumok: 50. életévüket betöltött emlődaganatos betegek, unifokális, unicentrikus, bármely szövettani típusú invazív emlőkarcinóma vagy alacsony grádusú duktális karcinóma in situ, hormon- és humán epidermális növekedési faktor receptor 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) státusztól függetlenül, pT1-2 (≤ 30 mm) tumorméret, legalább 2 mm-es sebészi szél, pN0 axilláris státusz, kizárható extenzív intraduktális komponens, nyirokér-invázió és távoli áttét jelenléte. Tumorágy-jelölés sebészi klipekkel. Kizárási kritériumok: a sugárkezelés relatív és abszolút kontraindikációja.

3.3.2 Topometriás CT, kontúrozás, tervezés, tervértékelés

Az 5 mm-es szeletvastagságú topometriás CT háton fekvő, individuális maszkrogzítás mellett történt. A CTV a tumorágyat tartalmazta 15 mm-es zónával, a „PTV”-t a „CTV” körül 5 mm-re definiáltuk, a bőrfelszíntől 4 mm-re. Két ékelt fotonmezős „3D-CRT”, illetve, ha a „PTV” geometriai középpontjának a felszíntől mért távolsága legfeljebb 25 mm volt, foton és elektron kevert tervek, 5-mezős sliding window „IMRT” és „VMAT” tervek készültek a „PTV” átlagára előírt 10x3,75 Gy dózissal, napi frakcionálással. Elemeztük a dózishomogenitást, az alul- és túldozírozott pontok jelenlétét, a konformitást és a rizikószervek terhelését. A konformitás, a

„PTV”-lefedettség és a rizikószerv-terhelés alapján meghatároztuk a tervminőségi indexet (Plan Quality Index, PQI).

3.3.3 Statisztikai analízis

Az egyes, a legmegfelelőbb technikákat jelölő csoportokban a folytonos változók átlagait egyutas ANOVA analízissel értékeltük. Szignifikáns ANOVA eredményt követően a többszörös összehasonlításokat szignifikáns differencia módszerrel végeztük. A kategorikus változók közötti összefüggéseket chi-négyzet teszttel vizsgáltuk. Meghatároztuk a Pearson-féle korrelációs együtthatót. Az elektronnyaláb fotonnyalábokhoz történő hozzáadásának hatását és a módszer kiválasztását („3D-CRT” vs. „IMRT” vs. „VMAT”) kétutas ismételt méréses ANOVA varianciaanalízissel vizsgáltuk. A p értékét <0.05 alatt tekintettük szignifikánsnak. A statisztikai analízist IBM SPSS v24 programmal végeztük.

4 Eredmények

4.1 A betegpozicionálás hatása a vékonybél, a vastagbél és a végbél sugárterhelésére „IMRT” technikával történő nyirokrégiókkal kiterjesztett prosztatata besugárzás esetén

4.1.1 Betegek

Vizsgálatunkba 2016. október 13 és 2017. október 11. között 55 beteget vontunk be. Medián életkoruk 65,6 (53,33-83,49) év volt. A medián „BMI” 26,96 (19,37-41,62) kg/m^2 -nek bizonyult. A populáció több, mint háromnegyede rendelkezett kardiovaszkuláris társbetegséggel, harmada dohányzott. A Gleason-score értéke minden beteg esetében elérte a 7-et, a kiindulási prosztataspecifikus antigén (PSA) érték az 5 ng/ml -t. A betegek zöme endokrin kezelésben is részesült.

4.1.2 A kontúrozott struktúrák térfogata és a rektum kiterjedése

A „GTV_p”, „GTV_p” + ondóhólyagok, „PTV”, vastag- és vékonybél és a húgyhólyag térfogatában nem volt szignifikáns eltérés a hason és a háton fekvő testhelyzet között. Minden rektum szakasz térfogata szignifikánsan nagyobb volt hason fekvő helyzetben. A két testhelyzet közötti nagyobb SD értékek az átlagos hólyagtérfogat tekintetében a meglévő urológiai panaszokból adódhattak. A legnagyobb antero-poszterior prosztatakiterjedés magasságában mért rektumátmérő mind antero-poszterior, mind laterális irányban szignifikánsan nagyobb volt hason, „belly board”-on.

4.1.3 Rektum-prosztata távolság

A prosztata hátsó falának középpontja és a rektum elülső fala között mért távolság szignifikánsan nagyobb volt hason fekve. A laterális távolságokban nem volt szignifikáns

eltérés a két fektetési helyzet között. Mind az intra-, mind az interobszerver variabilitás szoros korrelációt mutatott.

4.1.4 Normál szöveti terhelés

A hason, „belly board”-on való pozicionálás szignifikáns csökkenést eredményezett a vékony- és a vastagbél 20-40 Gy dózisu terhelésnek kitett abszolút volumenében, az 50 Gy dózissal terhelt térfogat tekintetében nem volt szignifikáns a különbség. A 40-75 Gy dózistartományban minden rektum szakasz terhelése kedvezőbb volt hason fekve. A 30 Gy terhelésnek kitett relatív térfogat az „R1” szakasz esetében kisebb volt hason, az eltérés azonban nem volt szignifikáns. A húgyhólyag, a femurfejek és a csontos képletek irradiációnak kitett relatív térfogata a dóziskorlátoknak megfelelt, a két fektetési módszer között nem volt szignifikáns eltérés.

4.1.5 „PTV”-lefedettség

A „PTV” lefedettségében nem volt szignifikáns különbség a két testhelyzet között („PTV D95” – átlagos dózis 43,01 vs. 43,00 Gy, SD 0,26 vs. 0,26 hason vs. háton, $p=0,782$; „PTV_{pvs} D95” – átlagos dózis 13,36 vs. 13,35 Gy, SD 0,07 vs. 0,07 hason vs. háton, $p=0,591$; „PTV_p D95” - átlagos dózis 17,16 vs. 17,15 Gy, SD 0,09 vs. 0,07 hason vs. háton, $p=0,435$).

4.2 Egyszerű klinikai módszer bal oldali emlőbesugárzásakor a szív terhelése szempontjából előnyös hason vagy háton történő pozicionálás megválasztására

4.2.1 Validációs esetsorozat

100 beteg közül 55 esetben a referencia- és a medián sík azonos volt, 28 esetben egy, 17 betegnél több síkban különbözött. Referenciasík tévesztés gyakrabban fordult elő kaudális, mint kraniális irányban. Ez kisebb „D_{med}” és nagyobb „A_{heart}” értékeket eredményezett. A teljes sorozatban az idő múlásával nem igazolódott változás a síktévesztések gyakoriságában. A referenciasík, illetve a medián sík adatainak felhasználásával a kalkulátor szolgáltatotta dóziskülönbség 14 („ ΔMD_{LAD} ”) illetve 18 esetben („ $\Delta V_{25Gyheart}$ ”) mutatott kis numerikus értékű nem megfelelést. A „LAD” és a szív dózisének különbségét a referenciasík és a kalkulátor eredménye alapján a két testhelyzet terveinek eredeti dozimetriai értékeivel összevetve a javaslat 14 („ MD_{LAD} ”) és 16 („ $V_{25Gyheart}$ ”) esetben volt helytelen. Az egyetlen CT-sík elkészítésén alapuló egyszerűsített módszer és az eredeti módszer szenzitivitása és specificitása nagy hasonlóságot mutatott. Eredményeink alapján a „ ΔMD_{LAD} ” and „ $\Delta V_{25Gyheart}$ ” tekintetében a 0,6 Gy, és a 1,0% elvágópont-értéket definiáltunk a további analízishez, majd a kalkulátor „ ΔMD_{LAD} ” vs. „ $\Delta V_{25Gyheart}$ ” alapján adott javaslat egyezését vizsgáltuk. 28 háton és 64 hason előrejelzett esetben ugyanaz a kezelési pozíció volt a javaslat mindkét dózisparaméter szempontjából. A 28 háton előnyösebbnek jelzett beteg közül 2 esetben volt a „ MD_{LAD} ” $>12,5$

Gy, mely azonban csak egy esetben javult testhelyzet-módosítással. A 64 hason fektetésben előnyösebbnek jelzett eset közül 8-nál az „MD_{LAD}” meghaladta a dóziskorlátot, és az csak 3 beteg esetében javult háton történő pozicionálásra váltva. Diszkordáns esetekben a „ΔMD_{LAD}” szempontjából hason fektetés volt javasolt 3, és háton pozicionálás 5 betegnél; mindkét csoportban egy-egy esetben a „LAD” dózisa javítható volt a pozíció megváltoztatásával. Összesen 7 esetben volt szükség egyéb technikai megoldásra, ezeknél „IMRT” módszert alkalmaztunk.

4.2.2 *Rutin gyakorlati sorozat*

A módszer jól alkalmazhatónak bizonyult a rutin gyakorlati sorozatban vizsgált 60 betegnél. Egy beteg kivételével, aki a másik pozícióban megismételt CT-vizsgálaton esett át a kalkulátor által javasolt pozícióban elfogadhatatlan „LAD”-dózis miatt, a kezelés a kalkulátor által javasolt helyzetben történt. A többi betegnél a „MD_{LAD}” and „V_{25Gyheart}” dózisek az előre definiált korlátokon belül voltak, és az adatok hasonlóak voltak a validációs esetsorozatban kalkuláltakhoz.

4.2.3 *A módszer külső esetsorozaton történő tesztelése*

Huszonnyolc liège-i emlőtumoros beteg sorozatában a „BMI”, „D_{med}” és „A_{heart}” prediktorok értéke szignifikáns eltérést mutattak a szegedi betegcsoportéhoz képest. Tizennyolc esetben a referenciasík megegyezett vagy közelített a medián síkhoz (≤ 6 mm), tíz esetben 9-16 mm-rel eltért tőle. A kalkulátor által szolgáltatott dóziskülönbségeket a tervezési adatokkal összevetve a javasolt pozíció 24 esetben volt helyes a „LAD” és 23 esetben a szív terhelését illetően (pontosság 85,7%, illetve 82,1%). A „ΔMD_{LAD}” szenzitivitása 83,3%, specificitása 86,4%, a „ΔV_{25Gyheart}” szenzitivitása 100%, specificitása 80% volt.

4.3 *„3D-CRT”, sliding window „IMRT” és „VMAT” technikák dozimetriai összehasonlítása külső részleges emlőbesugárzás esetén*

4.3.1 *Betegek*

Vizsgálatunkba 138 korai invazív emlőrákos beteget vontunk be, akik posztoperatív részleges emlőbesugárzásban részesültek. Medián életkoruk 61,9 (50,11-79,71) év volt. A legtöbb esetben a diagnózis szűrővizsgálat útján lett felállítva, a mammográfiás felvételen tumorárnyék igazolódott, a daganat az emlő külső-felső negyedében helyezkedett el, és őrszem nyirokcsomó biopszia történt. 78 esetben a daganat bal oldali volt. A szövettani feldolgozás a betegek többségében invazív duktális karcinomát igazolt, grade 1 differenciáltsággal, hormonreceptor pozitív és „HER2”-receptor negatív státusszal. Az átlagos patológiai tumorméret $11,3 \pm 4,7$ mm volt.

4.3.2 Sugárterápiás adatok

Az átlagos „PTV”-térfogat 115,6 (23,7-287,8) cm³ volt. A „PTV” térfogata 75 beteg esetében elérte vagy meghaladta a 100 cm³-t (54,3%). A célterület mélysége átlagosan (\pm SD) 3,6 \pm 1,6 cm volt. A céltérfogat bőrfelszínhez viszonyított távolsága 29 beteg esetében (21,0%) volt 25 mm-nél kisebb. A „PQI” érték alapján a legtöbb esetben az „IMRT” és „VMAT” technikával készült terv bizonyult kedvezőbbnek. A homogenitás és a túldozírozás tekintetében az „IMRT” tervek, a konformitás szempontjából a „VMAT” tervek bizonyultak előnyösebbnek. A rizikószer-terhelések nagy eltéréseket mutattak, azonban az átlagos tüdő- és szívterhelés „3D-CRT” mellett volt a legalacsonyabb.

A „3D-CRT”, „IMRT” és „VMAT” technikákat összevetve, a „PQI”-értékek különbségében a 0,05 határértéket alkalmazva a három módszer egyformán kedvezőnek bizonyult 71 beteg (51,4%) esetében. 45 esetben (32,6%) a „VMAT” technika volt optimális, 13 esetben (9,4%) az „IMRT”, 9 esetben (6,5%) pedig a „3D-CRT” volt a legkedvezőbb módszer.

Az inverz tervezésen alapuló technikák összehasonlításakor, hasonló határértéket alkalmazva a „VMAT” technika volt a legelőnyösebb 55 esetben (39,9%), míg 14 esetben (10,1%) az „IMRT”. A módszerek egyformán kedvezőek voltak 69 esetben (50,0%).

A „PQI” érték alapján összehasonlítva a három technikát, a „3D-CRT” technika egyedül a „PTV” mérete szerint bizonyult előnyösebbnek az egyéb technikáknál ($p=0.017$). Az átlagos \pm SD „PTV”-térfogat 159,3 \pm 67,9 cm³ volt azoknál a betegeknél, akik számára a „3D-CRT” volt optimális, 114,4 \pm 46,3 cm³, akiknél az „IMRT”, 102,9 \pm 50,9 cm³, akiknél a „VMAT” volt a legelőnyösebb, míg 118,3 \pm 44,8 cm³, akik esetében a módszerek hasonló „PQI”-értékeket eredményeztek. Post hoc tesztek alapján a célterület nagyobb volt, amikor a „3D-CRT” terv volt a legjobb („3D-CRT” vs. „IMRT”: $p=0,035$, „3D-CRT” vs. „VMAT”: $p=0,002$, „3D-CRT” vs. „IMRT/VMAT”: $p=0,019$).

Az „IMRT” és „VMAT” technikákat összehasonlítva az „IMRT” kedvezőbb volt felszínesen elhelyezkedő tumorágy esetében ($p<0,001$), illetve mediális/centrális ($p<0,032$) vagy felső negyedbeli ($p<0,046$) céltérfogat lokalizáció esetén.

A felületes elhelyezkedésű céltérfogatoknál elemeztük az elektronnyaláb egyes technikákhoz történő hozzáadásának hatását. Kétutas ismételt méréses ANOVA analízis alapján az elektronnyaláb hozzáadásának hatása függ az alkalmazott technikától (szignifikáns interakció, $p<0,001$). Bár az elektronnyalábbal történő kiegészítés minden technika esetében javította a „PQI” értékét, a javulás mértéke csupán a „3D-CRT” technika esetén volt releváns („PQI”-különbség $>0,05$).

67 betegnél, amikor a „PQI” különbsége meghaladta a 0,05-os értéket, az egyes technikák esetében vizsgáltuk, mely komponens a legmeghatározóbb a „PQI” értéke szempontjából. A „PQI”-érték elsősorban a rizikószerv-terhelés függvénye volt. Ez a komponens volt az erőssége a „3D-CRT” technikának annál a 9 esetnél is, akiknél ez a technika előnyösebbnek mutatkozott, és ezeknél a PTV mérete relatíve nagy volt (átlag: 159,3 cm³, tartomány: 81,3-287,8 cm³).

5 Megbeszélés

5.1 *A betegpozicionálás hatása a vékonybelek, a vastagbél és a végbél sugárterhelésére „IMRT” technikával történő nyirokrégiókkal kiterjesztett prosztatata besugárzás esetén*

Magas rizikójú, szervre lokalizált vagy lokálisan előrehaladott prosztatadaganatos betegek esetében a prosztatata és az ondóhólyagok kismedencei nyirokrégiókkal kiegészített irradiációja standard kezelési módszer, amely azonban számos mellékhatással is jár. A vékonybél és a rektum sugárterhelése dózislimitáló tényező, a besugárzott volumenben való jelenlétük az akut és krónikus gasztrointesztinális morbiditás incidenciájának emelkedését eredményezi. A szövödmények kialakulásának egyik legfontosabb rizikófaktora az expozícióban részesülő bélvolumen nagysága. Az „IMRT” technika által létrehozott ultrakonformális dóziseloszlás és a meredek dózisesés a „3D-CRT”-hez viszonyítva csökkenést eredményez a vékonybél és a rektum dóziséban, megnövekszik azonban a kis dózisu terhelésben részesülő térfogatok nagysága. Hason fekvő testhelyzetben a „belly board” a vékonybélkacsok kismedencéből történő elmozdítása révén hozzájárul a normál szövetek védelméhez, megnövekszik azonban a prosztatata intrafrakcionális elmozdulásainak valószínűsége, valamint a csontos anatómia alapján történő beállítás random és szisztematikus hibáinak nagysága. A rektum dózisterhelésének relatív csökkenése a végbél és a prosztatata közötti távolság növekedésének következménye lehet. Kismedencei daganatok esetében „3D-CRT” technika alkalmazása mellett a vékonybél terhelése hason fekvő helyzetben kedvezőbb.

5.2 *Egyszerű klinikai módszer bal oldali emlőbesugárzáskor a szív terhelése szempontjából előnyös hason vagy háton történő pozicionálás megválasztására*

Bal oldali emlőbesugárzáskor a szív maximális kímélete szempontjából előnyösebb testhelyzet előrejelzése és megválasztása céljából a háton fekvő testhelyzetben elvégzett CT a legalkalmasabb módszer a beteg anatómiai paramétereinek meghatározására. A szív középső síkjában készített, konzisztens anatómiai információkat nyújtó egyetlen CT-szelet helyettesíthet egy teljes CT-sorozatot, csökkentve a beteg sugárterhelését. Statisztikai modellünk három

független prediktoron alapul, amelyek közül kettő a szív és a „LAD” egyénileg változó anatómiai sajátosságait hivatott jellemezni az alkalmazható sugármezők relációjában, ezzel az irodalomban ismertettek közül a legkomplexebb módszer. A módszer klinikai alkalmazása az egyéni pozicionálással optimalizált dóziskorlátok számontartásával biztonságosnak bizonyult. A külső esetsorozaton történő tesztelés hasonló pontosságot igazolt, mint az eredeti módszer. Ez alapján a módszer gyakorlati alkalmazása helyi tesztelést követően ajánlható. Természetesen a „PTV”-kontúr meghatározása függ az adott intézetben elérhető verifikációs módszerektől, illetve a biztosítható repositionálási pontosságtól. Az interfrakcionális eltérések hason fekvő testhelyzetben különösen nagyok lehetnek, és a koszorúerek kontúrozása jelentős interobszerver eltérést mutathat. Magunk a LAD terhelést a LAD szív elülső felszínén való elhelyezkedése, és késői kardiális morbiditásban betöltött szerepe miatt a radiogén szívkárosodás legfontosabb indikátorának tartjuk.

5.3 „3D-CRT”, sliding window „IMRT” és „VMAT” technikák dozimetriai összehasonlítása külső részleges emlőbesugárzás esetén

Korai emlőrákos betegek szelektált csoportjában az akcelerált részleges emlőbesugárzás a teljes emlőbesugárzás olyan alternatívája lehet, mely jelentős mértékben hozzájárul az ép szövetek kíméletéhez. Akcelerált részleges emlőbesugárzás céljából több, eltérő dozimetriai sajátosságú teleterápiás módszerrel végeztünk elemzést. Eredményeink alapján az „IMRT”, a „VMAT” vagy a „3D-CRT” módszerek valamelyike legalább az esetek felében előnyösebb lehet, így a megfelelő technika megválasztásával optimalizálható a homogenitás és a rizikószerv-kímélet. Számos tanulmány vizsgálta az inverz tervezésen alapuló technikák dozimetriáját a standard „3D-CRT” tervezéshez képest. „IMRT” vagy „VMAT” alkalmazása révén minden vizsgálat alapján javult a konformitás, és legtöbb esetben egyes rizikószervek védelme is. Az elektronnyalábok fotonnyalábokhoz történő hozzáadása a csak fotonnyalábokat alkalmazó tervekhez viszonyítva konformálisabb, de kevésbé homogén dóziseloszlást eredményezett. A vizsgálatok eredménye alapján a foton-elektron kevert technika alkalmazása révén csökkenthető az azonos oldali egészséges emlőállomány sugárterhelése, a szív és a tüdő terhelése azonban a tumorágy elhelyezkedésétől függően eltérő. A gyorsított részleges emlőbesugárzás a teljes emlőállományi besugárzáshoz hasonlóan hatékony, ám alacsonyabb toxicitású módszer, és a betegek számára könnyebben elfogadható. A „PQI” értéke elsősorban a rizikószerv terhelés függvényében változik.

6 Következtetések

6.1 Magas rizikójú, szervre lokalizált vagy lokálisan előrehaladott prosztatatumorok esetén a prosztata és az ondóhólyagok kismedencei nyirokrégiókkal kiegészített, IMRT technikával végzett irradiációja során a hason, „belly board”-on történő pozicionálás szignifikánsan csökkenti az irradiációnak kitett vékonybél- és vastagbélterefogatot a 20-40 Gy dózistartományokban. A rektum 40-75 Gy dózisú terhelésnek kitett relatív térfogata minden rektum szakasz tekintetében hason fekvő volt alacsonyabb, mely a rektum és a prosztata közötti távolság kismért növekedésének következménye lehet. Hason fekvő testhelyzetben a rektum térfogatának és a legnagyobb prosztataátmérő magasságában mért átmérőinek növekedését észleltük, mely a végbél gáztartalmának eltérő elhelyezkedéséből adódhat. A vékonybél, a vastagbél és a rektum terhelésének csökkentése céljából „IMRT” technikával végzett, kismedencei nyirokrégiókkal kiegészített prosztatairradiáció esetén a hason, „belly board”-on történő pozicionálás javasolható.

6.2 Bal oldali emlőbesugárzás során a szív maximális kímélete szempontjából előnyösebb betegpozicionálás (hason *versus* háton) előrejelzésére fejlesztett modellünk alkalmazására megfelelőnek bizonyult a szív közepének síkjában készített, egyetlen CT-felvétel, mely helyettesítheti a teljes CT-sorozatot a szükséges anatómiai sajátosságok megítélésére; így a beteg sugárterhelése és a személyzet munkaterhelése is csökkenthető. Az egyetlen CT-szelet alkalmazásán alapuló módszer a teljes CT-sorozaton alapuló módszerhez a szenzitivitás és a specificitás tekintetében nagyon hasonló. A külső esetsorozaton történő tesztelés hasonló pontosságot igazolt. A „LAD” dózisének előtérbe helyezése, valamint a testhelyzet-specifikus dóziskorlátok alkalmazása biztonságos klinikai alkalmazást tesz lehetővé. A módszer saját és mások rutin gyakorlatában is megfelelőnek bizonyult. Egyszerű klinikai módszerünk bal oldali emlőbesugárzás során a napi gyakorlatban segíti a szív maximális kímélete érdekében szorgalmazott individuális betegpozicionálást.

6.3 Gyorsított részleges emlőbesugárzás során „3D-CRT”, sliding window „IMRT” és „VMAT” tervek dozimetriai összevetésekor a homogenitás „IMRT” tervek alkalmazásakor a legkedvezőbb, míg a konformitást a „VMAT” technika támogatja leginkább. Az átlagos tüdő- és szívdózis „3D-CRT” technika mellett a legalacsonyabb. Az akcelerált részleges emlőbesugárzáshoz adaptált „PQI”-t alkalmazó komplex analízis alapján az „IMRT” és a „VMAT” tervek általánosságban kedvezőbb eredményt biztosítanak a „3D-CRT” módszernél.

Az esetek felében ugyanakkor az „IMRT”, „VMAT” vagy „3D-CRT” tervek egyike jelentősen kedvezőbbnek bizonyul. A „3D-CRT” tervek nagyobb céltérfogatok esetén nyújthatnak kedvezőbb eredményt. Felszíni tumorágy-lokalizáció esetén elektronnyaláb fotonnyalábokhoz történő hozzáadása a „3D-CRT” technikával készült tervek „PQI”-értékét javítja, nincs azonban releváns hatással az „IMRT” és „VMAT” tervek minőségére. Az „IMRT” a „VMAT” tervezéssel szemben előnyösebb volt felületes, mediális vagy felső negyedbeli elhelyezkedésű célterületek esetén. A legmegfelelőbb technika kiválasztása révén optimalizálható a homogenitás és a rizikószerv-védelem.

7 Köszönetnyilvánítás

Köszönetet mondok témavezetőmnek, Dr. Varga Zoltán tudományos munkatárs úrnak a munka során nyújtott támogatásért és ösztönzésért.

Köszönettel tartozom Kahán Zsuzsanna Professzor Asszonynak, az SZTE ÁOK Onkoterápiás Klinika tanszékvezetőjének a kiváló szakmai körülményekért, és a tudományos és szakmai tevékenységhez nyújtott segítségért.

Köszönetet mondok Dr. Maráz Anikónak, Dr. Hideghéty Katalinnak, Dr. Cserhádi Adriennek, Dr. Varga Lindának, Dr. Együd Zsófiának, Dr. Szabó Csillának, Dr. Borzási Emőkének, Dr. Gaál Szilviának, Fodor Emesének és Darázs Barbarának a tudományos tevékenység során nyújtott színvonalas munkájukért.

Köszönet jár Rárosi Ferencnek és Dr. Boda Krisztinának a biostatistika terén végzett munkájukért.

Köszönettel tartozom az SZTE ÁOK Onkoterápiás Klinika minden munkatársának, hogy támogatásukkal hozzájárultak a munka elkészültéhez.

Őszintén hálás vagyok Családomnak, Férjemnek, Szüleimnek, Testvéremnek és Nagyszüleimnek végtelen szeretetükért, türelmükért és támogatásukért.

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények listája

- I. **Kószó R.**, Varga L., Fodor E., Kahán Z., Cserhádi A., Hideghéty K., Együd Z., Szabó C., Borzási E., Szabó D., Müllner K., Varga Z., Maráz A.
Prone positioning on a belly board decreases rectal and bowel doses in pelvic intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for prostate cancer
Pathol Oncol Res. 2018; doi: 10.1007/s12253-018-0436-2.
IF: 1,935
- II. Kahán Z., Rárosi F., Gaál S., Cserhádi A., Boda K., Darázs B., **Kószó R.**, Lakosi F., Gulyban Á., Coucke PA., Varga Z.
A simple clinical method for predicting the benefit of prone vs. supine positioning in reducing heart exposure during left breast radiotherapy
Radiother Oncol. 2018; 126: 487–492.
IF: 4,942
- III. **Kószó R.**, Kahán Z., Darázs B., Rárosi F., Varga Z.
Dosimetric comparison of 3D-CRT, sliding window IMRT and VMAT techniques for external beam accelerated partial breast radiotherapy
Acta Oncologica - Under review