Anatómiai változások nyomonkövetése gliómás betegek adaptív agyi sugárterápiája során

Ph.D. Tézis

Darázs Barbara

Témavezetők:

Dr. Hideghéty Katalin, MD, DSc

Dr. Varga Zoltán, Ph.D.

Interdiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskola

Onkoterápiás Klinika

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar

Szeged

2022

1. Bevezetés

Az elsődleges diffúz agydaganatok nagymértékben hozzájárulnak a rák okozta halálozáshoz annak ellenére, hogy új szisztémás kezelési módszereket (molekulárisan célzott terápiákat és immunterápiákat) vezettek be a rosszindulatú daganatok kezelésébe.

A modern sugárterápiás technikák, köztük az intenzitásmodulált sugárterápia (IMRT), a sztereotaxiás sugárterápia (SRT) és a sugársebészet (SRS), jobb céltérfogat dózislefedettséget biztosítanak, csökkentve a kezeléssel járó szövődményeket. Az utóbbi időben a sugáronkológia a „precíziós onkológia" korszaka felé halad.

Az adaptív sugárterápia (ART) alkalmazható a rizikószervek (OAR) dózisának csökkentésére és végső soron az életminőség javítására. Ebben a tekintetben a tumortérfogatok és a rizikószervek pontos meghatározása kritikus fontosságú a maximális céltérfogat dózis biztosításához és a környező normál agyi struktúrák védelméhez a magas tumorkontroll fenntartása érdekében, miközben minimalizálja a kezeléssel összefüggő toxicitást.

A glioblastoma multiforme (GBM) az egyik legagresszívebb és a környező szöveteket megtámadó daganat, amely infiltratív módon nő és különböző agyszövetekben terjed. Ezért a posztoperatív kezelés során a klinikai céltérfogat meghatározása nagy kihívást jelent.

A közelmúltban fokozott figyelmet fordítottak a szubventrikuláris zóna (SVZ) dózisára, a laterális kamrák (LV-k) körüli régióra, amely a pluripotens idegi őssejtek fő része az agyban. A legújabb tanulmányok alátámasztják azt a hipotézist, hogy a glioblasztoma (az SVZ-hez kapcsolódó GBM) egy alcsoportjában az SVZ-ben lévő idegi őssejtek átalakulhatnak rákos őssejtekké, és fontos szerepet játszhatnak a tumor kialakulásában és kiújulásában.

A sugárkezelés során anatómiai változások léphetnek fel a daganat zsugorodása vagy növekedése, a reszekciós üreg változásai, valamint a perifokális és agyi ödéma növekedése vagy csökkenése miatt. Ezek jelentősen befolyásolhatják a tervezési CT-n a céltérfogat és a rizikószervek dóziseloszlását. Ugyanez a jelenség nagyon fontos lehet a laterális kamra és a szubventrikuláris zóna tekintetében is, ahol ezek a struktúrák a céltérfogat közvetlen közelében helyezkednek el.

2. Célkitűzések

Megvizsgáltuk az LV-k és SVZ-k anatómiai helyzetét, valamint ezek alakjában és térfogatában bekövetkezett változások mértékét. Más kritikus rizikószerveket is bevontunk a vizsgálatba, hogy meghatározzuk az újratervezés milyen módon határozza meg a leadott dózist. Ezenkívül az SVZ sugárdózisa és a klinikai kimenetel közötti összefüggést elemeztük a medián SVZ dózis küszöbértékével számolva mind az első tervezési CT-n meghatározott struktúrákra, mind a megváltozott azonos és ellenoldali SVZ-k adataira az ismételt CT vizsgálaton.

3. Betegek és módszerek

3.1.Betegpopuláció

Csoport 1: 41 beteget vontunk be a vizsgálatba, akiket 2013. jan. és 2015. jan. között kezeltek a klinikán GBM daganattal. A betegek átlagéletkora 57 év volt. Valamennyi beteg a sugárterápiát megelőző műtéten esett át, a daganat típusát szövettani vizsgálattal igazolták. A tervezési CT átlagosan műtét után 2.8 hét volt (0.7-5.1 hét) készült el. A betegek adatait, beleértve a demográfiai adatokat, a képalkotó adatokat, a kezelést és a klinikai eredményeket, retrospektív módon gyűjtöttük össze.

Csoport 2: 2013. jan. és 2021. jan. között 53 GBM daganatos beteget kezeltük és vontunk be a retrospektív vizsgálatba. A betegek az idős korcsoportba tartoztak, átlagéletkoruk 63 év volt. Valamennyi beteg műtéten esett át, a daganat típusát szövettani vizsgálattal igazolták. A betegek többsége a műtét után 4.3 héttel kezdte meg a sugárkezelést.

3.2 Betegpozícionálás és topometriás CT vizsgálat

A páciens pozícionálásához és rögzítéséhez 3 pontos egyedi hőre lágyuló maszkot alkalmaztunk, majd topometriás CT-vizsgálatot végeztünk fekvő helyzetben 5 mm szeletvastagsággal. A műtét előtti képalkotó adatokat (T1 súlyozott kontrasztos MRI és FLAIR szekvencia) kiértékeltük a tumor térfogatának és lokalizációjának meghatározására, valamint az SVZ elhelyezkedése tekintetében. A preoperatív és posztoperatív (azaz 48 órán belüli) MR-képeket a tervezési CT-hez regisztráltuk a pontosabb GTV/CTV kontúrozás érdekében. Minden beteg adaptív újratervezésen esett át, ahol a boost kezelés meghatározásához egy további

(másodlagos) CT/MRI vizsgálat készült (3.9 (3.7–4.0) héttel a sugárterápia megkezdése után és 7.7 (5.3–14.3) héttel a műtétet követően) az intézményi protokollnak megfelelően.

3.3 Célterület és rizikószerv kontúrozás

3.3.1 Célterület kontúrozás

A tumortérfogat (GTV) meghatározása a kontrasztos T1-súlyozott MRI-n lévő kontraszthalmozó lézió és a műtéti üreg alapján történt. A klinikai céltérfogat (CTV) 15-25 mm-es margójú terület a GTV körül, amely tartalmazza az MRI FLAIR képen észlelhető abnormalitást. A tervezési céltérfogat (PTV) végül az anatómiai struktúrákhoz igazodó, 3 mm-es izotróp margókiterjesztéssel készült.

Az adaptív sugárterápia első lépéseként a primer CT-n (CT1) berajzoltuk a tumortérfogatot (GTV1), a klinikai céltérfogatot (CTV1) és a tervezési céltérfogatot (PTV1). Az első kezelési periódus után egy második CT (CT2) készült, ugyanazon technikai paraméterek és a páciens pozicionálása mellett. Ezt regisztráltuk a kezdeti tervezési CT-vel (CT1). A szekunder CT-n (CT2) meghatároztuk a második tumortérfogatot (GTV2), klinikai céltérfogatot (CTV2) és tervezési céltérfogatot (PTV2)

3.3.2 Rizikószerv kontúrozás

Az rizikószerv szegmentációt a CT/MRI regisztrált adatsor axiális rekonstrukcióiban végeztük. Az azonos oldali LV (iLV), az ellenoldali LV (cLV), az azonos oldali SVZ (iSVZ) és az ellenoldali SVZ (cSVZ) kontúrozást radiológus végezte.

Az olyan releváns egyéb rizikószervek szegmentálását, mint az agy, az agytörzs, a chiasma, az azonos és ellenoldali szem, szemlencse és látóideg, atlasz-alapú és manuális módszerrel valósítottuk meg.

3.4 Besugárzás tervezés és dozimetriai elemzés

A Glioblastoma multiforme-t (GBM) kezelése 60 Gy összdózissal frakciónként 2 Gy dózisban egyidejű temozolomiddal (75 mg/m2 naponta) történt, amelyet temozolomid monoterápia követett. A PTV1-hez 3-dimenziós konformális (3D-CRT) vagy IMRT besugárzási terv készült

40 Gy-ig 20 frakcióban. A PTV2-t 3D-CRT-vel vagy IMRT-vel kezelték, ami további 20 Gy-t adott 10 frakcióban. Mind az LV-ket, mind az SVZ-ket retrospektíven kontúrozták a tervezési és újratervezési képeken, valamint a többi OAR-t, amelyek nem mutattak lényeges anatómiai változásokat a másodlagos CT-n. A regisztráció és a kontúrozás az Advantage SIM szoftverrel (4.7-es verzió, General Electric Healthcare, Chicago, Ill., USA) történt. Az összes terv a Xio Planning Systemben (4.7-es verzió, Electa, Stockholm, Svédország) készült. Az adaptált céltérfogathoz (GTV2 – CTV2 – PTV2) minden esetben megtörtént a sugárterápiás (RT) terv optimalizálása, a homogenitási kritériumokat az ICRU 83 határozta meg ($D_{98\%} > 95\%$ és $D_{2\%} < 107\%$).

Az elsődleges és másodlagos CT-n az LV-k és SVZ-k térfogati adatait összegyűjtöttük. A dozimetriás kiértékeléshez a dózis-térfogat hisztogramokat elemezve a következő dózisokat vizsgáltuk az azonos és ellenoldali LV-k és SVZ-k esetében újratervezéssel és anélkül: $D_{2\%}$, $D_{10\%}$, $D_{25\%}$, $D_{50\%}$, $D_{75\%}$, $D_{98\%}$, D_{mean} és D_{max}. Valamint elemeztük az ezen struktúrák dóziskülönbségeit és az SVZ-k átlagos dózisainak a teljes túlélésre gyakorolt hatását.

Más rizikószervek dozimetriai értékeléséhez a $D_{50\%}$, $D_{90\%}$ és D_{mean} értékeket a dózis-térfogat hisztogramból (DVH) nyertük ki, és összehasonlítottuk az újratervezéssel és anélkül végzett kezelési terveket.

3.5 Statisztikai analízis

A statisztikai elemzéshez az SPSS szoftvercsomagot (20-as verzió; SPSS, Chicago, Ill., USA) használtuk. A vizsgálatba a beteggel és a daganattal kapcsolatos tényező (életkor, teljesítőképesség, műtét típusa, a műtét és a sugárterápia megkezdése közötti időintervallum, középvonali eltolódás és tumorméret) és minden olyan paraméter, amely a térfogati és geometriai elemzés során mérhető anatómiai változásokat mutatott, bekerült a vizsgálatba. A $p < 0.05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. Minden p-érték kétoldalas statisztikai próbából van számítva.

Páros t-tesztet végeztünk a szekunder CT anatómiai elváltozásainak vizsgálatához a kezelés kezdeti időpontjától számítva. A paramétereket átlag ± standard deviáció (SD) formában adtuk meg. Ezenkívül kétmintás t-próbát alkalmaztuk a középvonali deformáció és az LV, illetve az SVZ térfogatváltozások közötti összefüggés vizsgálatára. Ezt követően egy páros t-próbával hasonlítottuk össze a dózist a kezdeti és az adaptív dóziseloszlást összegző dozimetriai

adatokkal az elsődleges és kiegészítő (boost) besugárzásra meghatározott struktúrák esetében. A teljes túlélést (OS) befolyásoló lehetséges tényezőket, mint például az életkort, a beteg egészségi állapotát, a tumor elhelyezkedését, a daganat méretét és a műtéti reszekció mértékét, együttesen teszteltük.

Ezen kívül mindkét tervezési CT-n a retrospektív módon meghatározott azonos és ellenoldali SVZ-k által kapott dózis prognosztikai jelentőségét értékeltük. A túlélési valószínűséget a Kaplan–Meier módszerrel becsültük meg. Az OS-t a műtét időpontjától a halál időpontjáig határoztuk meg. A log-rank tesztet a prognosztikai faktorok különböző csoportjai közötti szignifikancia tesztelésére használtuk. A túlélési eloszlásokat a log-rank teszt alapján az azonos oldalon a 58 Gy-es, az ellenoldali SVZ-nél a 27 Gy-es elvágó értéknél hasonlítottuk össze. A túléléssel összefüggést mutató tényezőket, mint például a középvonali eltolódást, az RT kezdési dátuma és a műtét dátuma közötti intervallumot, az általános állapotot (PS) és az iSVZ dózisát tovább elemeztük többváltozós Cox-regresszióval.

4. Eredmények

4.1. Az LV és SVZ struktúrák dózisterhelésének összehasonlítása adaptív agyi besugárzásnál

A sugárterápia átlagosan 2.8 (0.7-5.1) héttel a műtét után kezdődött. A vizsgált csoport műtéti szempontból a következő csoportokra oszlott: biopszia (N = 7), részleges reszekció (N = 29) és teljes tumorreszekció (N = 5). Az RT a tervezési CT után átlag 1 héttel indult, így a műtét és az RT közötti időintervallum 26.6 (12 - 42) nap volt.

A preoperatív MRI-n megfigyelhető daganat legnagyobb átlagos átmérője 51 mm volt (24-80 mm). A betegeket a középvonali deformáció megléte vagy hiánya szerint osztottuk két csoportra. Ennek mértéke az ödéma méretével hozható összefüggésbe és befolyásolhatja az LV és az SVZ térfogatváltozását. A középvonali eltolódás és az azonos oldali struktúrák térfogatkülönbsége között minden olyan esetben szignifikáns korrelációt észleltünk, amikor primer középvonali deformáció volt jelen.

GBM betegcsoportunkban azonban nem találtunk szignifikáns összefüggést a középvonali eltolódás jelenléte és az OS között ($p = 0.830$). Szignifikáns különbségeket figyeltünk meg az egyes térfogati paramétereken belül, és jelentős eltérést mutattak az azonos oldali LV-k és SVZ-

k elemzése során. A térfogatváltozás mértéke legalább 2-3 cm^3 volt. Ez több, mint 17%-os térfogatváltozást eredményezett az azonos oldali SVZ-ben.

A térfogatváltozás jelentősen befolyásolja ezen struktúrák anatómiai elhelyezkedését is. A eltolódás mindkét oldalon mm-es tartományban volt megfigyelhető (azonos oldali struktúrák esetén 3 mm is lehet).

Ennek eredményeként az újratervezés nélküli besugárzási terv az iSVZ és a cSVZ helytelen dóziselosztásához vezetett volna. A 4 hetes intervallumban kontúrozott SVZ-struktúrákon végzett dóziseloszlási analízis szignifikáns különbségeket mutatott a dózistérfogat hisztogramok két időpontja között. Az átlagos iSVZ dóziskülönbség szignifikáns volt a CT1 és CT2 között. Az újratervezést követően ezeknek a struktúráknak a teljes dózisa magasabb volt, mint a CT1-nél újratervezés nélkül. A dóziskülönbség átlagosan 1 Gy körül volt az azonos oldalon és 0,5 Gy körül az ellenoldalon, de ez a különbség egyes betegeknél az 5-10 Gy dóziskülönbséget is elérte. Ezenkívül a legtöbb ilyen dozimetriai változás statisztikailag szignifikáns különbségeket eredményezett ebben a vizsgálatban. A primer tumortérfogatot tartalmazó PTV1 az iSVZ nagy részét magába foglalta, míg az iSVZ érintettsége csökkent az újratervezés során meghatározott kisebb céltérfogatú PTV2-ben. Következésképpen az érintett struktúrák dózisa nagyobb eltérést mutatott a 20 Gy-es boost kezelés során az ismételt CT2-n feltárt anatómiai változások miatt. Az LV és SVZ ezen topometrikus és térfogati változásainak dozimetriai hatását a PTV1 dóziseloszlásánál 40 Gy-ig, valamint a 20 Gy-es boost dózis PTV2-re történő újratervezés utáni dóziseloszlásának figyelembevételével számítottuk ki. Szignifikáns különbség ($p = 0.048$) igazolódott a teljes túlélésnél (15.6 hónap versus 27.8 hónap) az SVZ2 58 Gy-es küszöbértéknél. Ha a CT1-es kontúron alapuló azonos oldali átlagos SVZ1 dózist ugyanazzal a küszöbértékkel elemeztük, nem volt statisztikailag szignifikáns különbség ($p = 0.153$) a kapott 17.6 és 26.6 hónapos értékek között.

Ugyanezen a módszeren alapuló elemzés nem mutatott ki statisztikailag szignifikáns korrelációt az ellenoldali SVZ dózis és az OS között ($p = 0.477$ és $p = 0.283$). Az Opus RT időintervallumának és a teljes túlélésnek a Kaplan–Meier elemzése azt mutatta, hogy a 26.6 napon belül megkezdett RT átlagosan magasabb OS-t eredményez (27.9 versus 15.8 hónap, $p = 0.036$). Ezenkívül a PS releváns hatással volt a teljes túlélésre, és a Karnofsky index magasabb értéknél (≥70%) jobb OS-t eredményezett ($p = 0.007$). Többváltozós Cox-regressziós analízissel vizsgálva az iSVZ2 átlagos dózisát, az Opus RT időintervallumot és a PS-t, csak a PS volt szignifikáns az OS tekintetében.

4.2.Rizikószervek dózisterhelésének összehasonlítása adaptív agyi besugárzásnál

A preoperatív MRI-n a tumor legnagyobb átlagos átmérője 47 mm volt (26-60 mm). Az RT általában a tervezési CT után 1 héttel kezdődött, így a műtét és az RT közötti intervallum 30 nap volt. A GTV és a PTV ($V_{PTV1} – V_{PTV2}$ (cc) és V_{GTV1} - V_{GTV2} (cc)) átlagos térfogatkülönbsége az újratervezés során 151.81 ± 143.00 és 13.49 ± 32.78 volt.

Megállapítottuk, hogy a rizikószervek minden vizsgált dózisparaméterének átlaga alacsonyabb volt, mint a CT1-nél és az újratervezésnél számított értékkel összehasonlítva a legtöbb esetben szignifikáns eltéréseket okozott. A dóziskülönbség minden struktúrán átlagosan 0,5-1 Gy körül volt, de ez a különbség egyes betegeknél a 2-5 Gy dózist is elérte. Az ismételt képalkotás és az adaptív tervezés az anatómiai változások és a tumorválasz jobb követését eredményezi, pontosabb reziduális GTV definíciót és ebből következően egészséges szövetek kíméletét biztosítja tumorzsugorodás esetén.

5. Megbeszélés

Vizsgáltuk az SVZ érintettségének szerepét a GBM posztoperatív besugárzás nagy dózisú régiójában a betegség kimenetelében, valamint az anatómiai változások hatását a dóziseloszlásra a besugárzás során.

A közelmúltban a tumor kiújulási mintázatainak és a betegek túlélésével kapcsolatos dozimetriai adatok számos elemzése feltárta az agyi daganatok őssejt eliminálásának fontosságát, amelyek kulcsszerepet játszhatnak a daganat kezelésében. A pluripotens idegi őssejtek többsége az SVZ-ben található; ezért azt a részt képviseli, amely a közvetlen közelében elhelyezkedő gliatumorok klinikai céltérfogatába beépíthető. Valamennyi vizsgálat a túlélést úgy vizsgálta, hogy a betegeket csoportokba osztották a bilaterális, azonos oldali és ellenoldali SVZ átlagos dózisának bizonyos küszöbértékei alapján.

Eredményeink rávilágítanak a röviddel a műtét utáni anatómiai deformáció fontosságára és a sugárterápia során fellépő releváns változásokra, amelyek befolyásolják az olyan kis térfogatú struktúrák térfogatát és elhelyezkedését, mint az SVZ. A sugárkezelés során bekövetkező szerkezeti változásokat a daganat zsugorodása vagy növekedése, a reszekciós üreg deformációja, valamint a perifokális és agyi ödéma növekedése vagy csökkenése okozhatja. A posztoperatív deformáció idővel csökken, de GBM esetén a késleltetett kemoradioterápia

(CRT) esetén nagy kockázatot jelentene a releváns reziduális tumornövekedésre. Mindeközben a műtét és a CRT kezdete közötti optimális intervallum meghatározása vita tárgyát képezi a szakirodalomban, és egyértelmű következtetést nem lehet levonni. Betegcsoportunkban a CRT-hez szükséges rövidebb idő szignifikáns tényezőnek bizonyult a hosszabb OS szempontjából. A műtétet követő 3 héten belüli CRT megkezdése a céltérfogatoknál és a rizikószerveknél változásokat eredményezhet, amelyek jelentősen befolyásolhatják a tervezési CT-n számított dóziseloszlást. Betegpopulációnkban szignifikáns korrelációt találtunk az OS és a magas, azonos oldali SVZ2 dózis (58 Gy felett) között; eközben nem volt kimutatható statisztikai különbség ($p = 0.153$) az OS-ben, ha az SVZ1-eket használtuk, amelyeket az öt héttel korábban, 2-3 héttel a műtét után készített CT1-en kontúroztunk. Meg kell jegyeznünk, hogy a túlélési görbék közötti különbség a kezdeti iSVZ átlagos dózis (< 58 Gy versus ≥ 58 Gy) szerint nem érte el a szignifikancia szintet, ugyanaz a tendencia figyelhető meg, és egy nagyobb betegszámot magában foglaló elemzés jelentős kapcsolatot eredményezett. Mindenesetre primer agydaganat műtét után a betegek jelentős anatómiai elváltozásokat mutathatnak a teljes kezelés során. Az SVZ térfogatváltozása és elmozdulása következtében jelentős különbség várható a ténylegesen leadott dózis és a kezdeti tervezett dózis között, ami végső soron ennek a régiónak aluldozírozását eredményezheti. Korábban az adaptív sugárterápiát (ART) főként extracranialis régiókban javasolták, ahol a célpont és a környező szervek elhelyezkedésének napi ingadozása nagynak tekinthető. Korábbi kutatások azonban nem vizsgáltak ismételt CT-felvételeken LV és SVZ páciens-specifikus anatómiai változásokat az RT során, amelyeknél a kezelési tervet módosítani lehetne. Ez a vizsgálat ezt a hiányt kívánja pótolni a besugárzás során előforduló LV és SVZ eltéréseinek kutatásában.

Ennek a tanulmánynak azonban vannak korlátai. A tumorral összefüggő tényezők elemzése kívül esett e vizsgálat hatókörén, de ismert, hogy számos tényező befolyásolja a túlélést. Ezenkívül a retrospektív jellege és a viszonylag kis betegszám torzíthatta az eredmények egy részét. Ennek a tanulmánynak azonban több erőssége is van. Eredményeink alátámasztják annak fontosságát, hogy az iSVZ-t belevegyük a GBM céltérfogatába, de ugyanilyen fontos, hogy az agy alstruktúráinak lokalizációja időben és egyénenként nagymértékben változhat. Az iSVZ-hez képest további 3 mm-es sáv lefedi a lehetséges morfológiai változásokat, amelyek az adjuváns kemoradio-besugárzás során jelentkeznek. Továbbá a jó általános állapottal rendelkező betegek (Karnofsky > 70%) és a műtét és a CRT kezdete közötti rövidebb időintervallum szignifikánsan jobb túlélést igazoltak. A prospektív klinikai vizsgálatokat úgy kell megtervezni, hogy érvényes következtetéseket vonjanak le az agydaganatok céltérfogat

meghatározásáról az SVZ és más struktúrák bevonása tekintetében. Ezen túlmenően figyelembe kell venni az ismert és a közelmúltban felmerült molekuláris prognosztikai tényezőket (MGMT metilációs állapot, IDH1 és ATRX), valamint az idő- és kezelésfüggő morfológiai változásokat is. Mindazonáltal, tekintettel az összes korlátra, elemzésünk jól mutatja az iSVZ túlélésre gyakorolt hatását és javasolja ennek az agyi régiónak a klinikai céltérfogatba való felvételét. A tanulmány másik megállapítása az iSVZ precíz szegmentálásának szükségessége a változások nyomon követése érdekében.

6. Következtetések

A releváns agyi struktúrák műtét utáni anatómiáját vizsgálva és a besugárzási tervek két időpontban történő retrospektív értékelését követően klinikailag jelentős változásokat észleltünk az LV és SVZ térfogatában és elhelyezkedésében, ami jelentős dóziseltéréseket eredményezett. Ezt besugárzás tervezésnél figyelembe kell venni és jól meghatározott SVZ dózist előírni. Továbbá más agyi struktúrák statisztikai elemzése során dozimetriai változásokat találtunk, amelyek igazolják az újratervezés szükségességét.

A sugárkezelés során az agy anatómiai elváltozásainak klinikai jelentőségéből adódóan a változásokhoz való alkalmazkodás elősegítése érdekében felülvizsgálat és újratervezés javasolt. Jövőbeli prospektív vizsgálatokra van szükség a CT/MR képalkotás megismétlésével és az újratervezés optimális időpontjának meghatározásával.

7. Köszönetnyilvánítás

Először is köszönetemet fejezném ki témavezetőimnek, Dr. Hideghéty Katalinnak; DSc és Varga Zoltánnak PhD, akik segítettek és támogattak a munkám befejezésében.

Nagyon hálás vagyok Oláh Judit Professzor Asszonynak, a Szegedi Tudományegyetem Onkoterápiás Klinika igazgatójának, hogy megfelelő munkakörülményt biztosított számomra az intézetben.

Köszönettel tartozom Dr. Végváry Zoltánnak, Deák Bencének, Dr. Ruskó Lászlónak, Dr. Dobi Ágnesnek, Dr. Paczona Viktornak, Ferenczi Lehelnek, Dr. Cserháti Adriennnek, Dr. Kis Dávidnak, Barzó Pál Professzor Úrnak, Kahán Zsuzsanna Professzor Asszonynak és Fodor

Emesének, akik felbecsülhetetlen támogatása jelentősen hozzájárult a tudományos munkámhoz.

Nagyon hálás vagyok a Szegedi Tudományegyetem Onkoterápiás Klinika orvos, fizikus és technikus kollégáinak minden támogatásáért, akik segítették ennek a szakdolgozatnak a megszületését.

Szeretném kifejezni őszinte köszönetemet egész családomnak türelmükért és támogatásukért.

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények listája

I. **Darázs B.**; Ruskó L.; Végváry Z.; Ferenczi L.; Dobi Á.; Paczona V.; Varga Z.; Fodor E.; Hideghéty K.
Subventricular Zone Volumetric and Dosimetric Changes during Postoperative Brain Tumor Irradiation and its Impact on Overall Survival.
Physica Medica -EUROPEAN JOURNAL OF MEDICAL PHYSICS, 68. pp. 35-40. ISSN 1120-1797 (2019); doi: 10.1016/j.ejmp.2019.10.039
IF: 2.485

II. Végváry Z.; **Darázs B**.; Paczona V.; Dobi Á.; Reisz Z.; Varga Z.; Fodor E.; Cserháti A.; Oláh J.; Kis D.; Barzó P.; Hideghéty K.
Adaptive Radiotherapy for Glioblastoma Multiforme – The Impact on Disease Outcome.
Anticancer Research, 40 (8). pp. 4237-4244. ISSN 0250-7005 (2020);
doi: 10.21873/anticanres.14425
IF: 1.994