

A szöveti inhomogenitások jelentősége nőgyógyászati daganatok esetében, Ir-192 brachyterápiás sugárforrás körüli dózis számításakor

TDK-dolgozat

Jólesz Zsófia

Eötvös Loránd Tudományegyetem
Természettudományi Kar



Témavezető: Dr. Fröhlich Georgina
Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ
Eötvös Loránd Tudományegyetem, Természettudományi Kar, Biofizika
Tanszék

Budapest
2022

TARTALOMJEGYZÉK

I.	BEVEZETÉS	2
I.1.	A teleterápia.....	2
I.2.	A brachyterápia.....	2
I.2.1.	<i>Nőgyógyászati daganatok brachyterápiája</i>	<i>4</i>
I.2.2.	<i>Dózisszámító algoritmusok méhnyak- és méhtestdaganatok brachyterápiájában</i>	<i>5</i>
II.	CÉLKITÚZÉSEK	6
III.	MÓDSZEREK.....	6
III.1.	A vizsgált paraméterek.....	9
III.1.1.	<i>Térfogati- és dózisparaméterek</i>	<i>9</i>
III.1.2.	<i>Minőségi indexek.....</i>	<i>9</i>
III.1.3.	<i>Védendő szervek dózisparaméterei.....</i>	<i>10</i>
III.1.4.	<i>Sugárforrás felszínéhez közel elhelyezett pontok.....</i>	<i>11</i>
III.2.	Statisztikai elemzés	11
IV.	EREDMÉNYEK.....	12
IV.1.	Térfogati- és dózisparaméterek.....	12
IV.2.	Minőségi indexek.....	14
IV.3.	Védendő szervek dózisparaméterei	14
IV.4.	A dózispontok dózisa.....	16
IV.5.	A futási idő vizsgálata.....	17
V.	DISZKUSSZIÓ.....	20
VI.	ÖSSZEFOGLALÁS	21
VII.	IRODALOMJEGYZÉK.....	22

I. BEVEZETÉS

A daganatok radioaktív izotópokkal való kezelése már több, mint száz éve használatos módszer, mely a radioaktivitás felfedezésével kezdődött. Hamar felfedezték, hogy a radioaktív sugárzás hatékonyan pusztítja a daganatos sejteket, viszont kezdetben csak kísérleti tapasztalatok alapján végeztek kezeléseket. A módszerek az évek során fejlődtek, ehhez hozzájárult többek között a különböző képalkotó rendszerek megjelenése, majd a képalkotó eljárásokon alapuló számítógépes tervezés is. A metszetképalkotó eljárások (CT, MRI, UH, PET, stb.) lehetővé tették a pontosabb céltérfogat-meghatározást (a céltérfogat a térfogat, amelyet be kell sugározni adott dózissal ahhoz, hogy ne maradjon daganatos sejt a betegben), valamint a védendő szervek pontos kijelölését a háromdimenziós, anatómiailag pontos képeknek köszönhetően. Fontos szempont a sugárkezeléseknél, hogy minden szervnek megvannak a toleranciadózisai, amelyek felett megnő a különböző súlyos mellékhatások kockázata. A túldozírozás és az aluldozírozás is okozhat sugárbalesetet, illetve aluldozírozás esetén a tumor nem kapja meg az elpusztításhoz szükséges dózist, az egészséges szövetek dóziskorlátjának eléréséhez viszont közelebb kerül a beteg.

Jelenleg kétféle sugárterápiát alkalmaznak: teleterápiát és brachyterápiát.

I.1. A teleterápia

A teleterápia külső sugárkezelés. Ez azt jelenti, hogy a sugárforrás a betegen kívül helyezkedik el. Ez általában egy lineáris gyorsító, amely képes körbefordulni a test körül. Nagy térfogatok homogén besugárzására alkalmas, amiben egészséges sejtek is vannak. A céltérfogat nem csak a daganat, bele kell számítani a beteg és daganata besugárzás alatti és besugárzások közti elmozdulását is, így mindig nagyobb térfogatot sugároznak be. Mivel dolgozatom témája nőgyógyászati daganatok brachyterápiás kezelése, a teleterápiás kezelések fajtáira nem térek ki bővebben.

I.2. A brachyterápia

A brachyterápia neve a görög brachy ('közel') szóból ered. A módszer lényege, hogy kisméretű, zárt sugárforrás kerül a besugárzendó daganatba vagy a közelébe. Előnye, hogy növeli a tumor dózislefedésének pontosságát, és a dózisgradiens meredek, így a környező

ép szövetek és védendő szervek csak minimális dózist kapnak. Hátránya, hogy csak jól lokalizált tumorok ellátását teszi lehetővé, túl nagy céltérfogat esetén nem hatékony, valamint nagy pontosságot és klinikai gyakorlatot igényel. A dóziseloszlás a dózisgradiens miatt inhomogén.

A brachyterápiás kezeléseket megkülönböztethetjük a sugárforrás dózisteljesítménye, valamint a sugárforrás helyzete alapján. A dózisteljesítményt adott referencia-pontra határozzuk meg (mivel a dózistér nem homogén). Dózisteljesítmény alapján a brachyterápia lehet

1. Kis dózisteljesítményű (LDR, Low Dose Rate): a sugárforrás dózisteljesítménye kisebb, mint 2 Gy/óra.
2. Közepes dózisteljesítményű (MDR, Medium Dose Rate): a sugárforrás dózisteljesítménye 2 Gy/óra és 12 Gy/óra közé esik.
3. Nagy dózisteljesítményű (HDR, High Dose Rate): a sugárforrás dózisteljesítménye nagyobb, mint 12 Gy/óra.

Létezik az úgynevezett pulzáló dózisteljesítményű (PDR, Pulsed Dose Rate) technika is, amely az LDR és HDR technikákat hivatott ötvözni: lényege, hogy kis dózisteljesítménnyel, napi több frakcióban zajlik a kezelés.

A sugárforrás elhelyezkedése alapján hat kezelési módszert különböztetünk meg:

1. Intrakavitális: testüregi kezelést jelent, ilyenkor applikátor segítségével a beteg valamely testüregébe helyezik a sugárforrást. Gyakori kezelési módszer pl. nőgyógyászati daganatok (méhnyak, méhtest) esetén.
2. Intersticiális: szövetközi kezelés, mely során a tumoros szövetbe vezetik a sugárforrást tűk segítségével. Jellemző kezelési módszer prosztatata-, emlő-, és méhnyakdaganatok, valamint fej-nyaki tumorok és légyrész szarkómák esetében.
3. Intraluminális: olyan kezelés, amely során rugalmas műanyag katétereket helyeznek a kezelendő szervbe, amelybe bevezetik a sugárforrást, így kisebb átmérőjű, csöves szervek (pl.: nyelőcső, légcső) kezelésére alkalmas.
4. Intravaszkuláris: koronáriák, perifériás artériák érszűkületére irányuló kezelés. Ezt a kezelési módszert már nem alkalmazzák.
5. Felületi kezelés: bőrfelzínen vagy bőrfelzínhöz közeli tumorok kezelésére alkalmas technika.

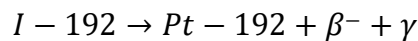
Brachyterápiás kezelések során többféle sugárforrást is alkalmaznak, egyik leggyakoribb sugárforrás az Ir-192, dolgozatomban is ilyen sugárforrással kezelt betegeket vizsgállok.

A kezelések időtartamuk tekintetében is megkülönböztethetők. Létezik

1. Ideiglenes beültetés: a dózisleadást követően a forrást eltávolítják abetegből.
2. Végleges beültetés: a forrás a betegben bomlik le, teljes élettartama alatt megvégbé a dózisleadás. Ehhez úgynevezett seed-eket (kisméretű sugárforrások) alkalmaznak.

A kezelések során távvezérléses utántöltéses technikát alkalmaznak. A sugárforrást számítógépes vezérléssel juttatják a betegbe helyezett applikátorba, így csökkenthető a kezelőszemélyzet sugárterhelése, biztonságos, gyors, és hatékony kezelési módszer.

Az egyik leggyakrabban használt, korábban is említett sugárforrás az Iridium 192-es izotópja, melynek felezési ideje 74,2 nap. Negatív β -bomlással bomlik, elektronbefogás útján keletkezik γ -sugárzás. A bomlási egyenlet a következő:



Klinikai jelentősége brachyterápiában a gamma-sugárzásnak van, mert a β -sugárzását a tároló kapszulájával leárnyékolják.

A besugárzástervezés az 1990-es évek végéig kimerült a forrás körüli dózistér kézi meghatározásában, de ma már a számítástechnikának köszönhetően háromdimenziós metszetképző eljárásokkal (leggyakrabban CT, MR, UH) készült képek alapján történő pontosabb besugárzástervezés is lehetséges. Az ilyen képek alapján történő besugárzástervezés lépései a következők: a szakorvos a képkészleten bejelöli a céltérfogatot, illetve a védendő szerveket. Ezt követően a fizikus megtervezi, hogy a forrás az egyes pozíciókban mennyi időt töltsön el, így kialakítva a lehető legjobb dóziseloszlást.

I.2.1. Nőgyógyászati daganatok brachyterápiája

A méhnyakrák az egyik leggyakoribb nőgyógyászati daganat, és a nőknél előforduló harmadik leggyakoribb daganattípus, 2008-as adat szerint nagyjából évi 500 000 esettel, melyből 250 000 halálos kimenetelű. Nőgyógyászati daganatok (pl. méhnyak-, illetve méhtestdaganat) esetén lokálisan előrehaladott tumor esetén jól alkalmazható a brachyterápia. Természetesen itt is, mint minden sugárterápiás kezelésnél, elsődleges szempont, hogy a céltérfogat megkapja a céldózist, a védendő szervek pedig minél kisebb dózist kapjanak. Ezt a nagy dózisgradiens, és a négyzetes távolságfüggés (a pontforrásból

kiinduló sugárzás intenzitása a távolság négyzetével fordítottan arányosan csökken) teszik kivitelezhetővé. A kezeléshez használt applikátor típusát a daganat típusa és elhelyezkedése szabja meg. Használhatnak intrakavitális, intersticiális, valamint a kettő kombinációjából álló applikátort. A megfelelő applikátor behelyezése után a betegről háromdimenziós képalkotó eljárással (ez lehet MRI vagy CT) képet készítenek, amelyen bejelölik a céltérfogatot, illetve a védendő szerveket. Ezt követően a fizikus megtervezi a besugárzást, a terv elkészültével pedig megkezdik a beteg kezelését.

I.2.2. Dózisszámító algoritmusok méhnyak- és méhtestdaganatok brachyterápiájában

A klinikai rutinban jelenleg használt dózisszámítási módszer az AAPM (American Association of Physicists in Medicine) TG-43 ajánlását követi. A módszer szerint az elnyelt dózis vízben előre kiszámolt dóziseloszlások összegeként számolódik a forrás elhelyezésétől és a tartózkodási idejétől függően. A TG-43 formalizmus nem veszi figyelembe a különbséget a víz és a különböző szövetek között.

A modell-alapú dózisszámító algoritmusoknak létezik olyan változata, amely figyelembe veszi a különböző szövetek, anyagok (szövetek, applikátor) rendszámát, ezáltal pontosabb képet adva a dóziseloszlásról, ezt a TG-186 formalizmus határozza meg. Háromféle modell-alapú dózisszámító algoritmus létezik jelenleg ezen működési elv alapján: a CCC (collapsed cone convolution), a Boltzmann-féle transzport-egyenletet megoldó, illetve a Monte-Carlo módszeren alapuló algoritmus. A CCC egy kernel-szuperpozíciós módszer (a kernel az energiát reprezentálja, amely egy adott ponton vagy vonalon történő interakcióból ered), amely meghatározza a dózis-eloszlásokat olyan területeken, ahol az elektromos egyensúly meg van zavarva, mint például a szövet-levegő, illetve a szövet-csont határfelületeken.

A Boltzmann-féle transzport-egyenlet makroszkopikus szinten írja le a sugárzás útját egy közegen keresztül. A lineáris Boltzmann-transzport egyenletet meg lehet oldani determinisztikus közelítéssel, módszeresen diszkretizálva térbeli, szögtől függő, valamint energiaváltozókat. Ezzel egy lineáris egyenletrendszert kapunk, amelyet iteratíván lehet megoldani. Mivel ezen módszerek mind fázistér-diszkretizáción alapulnak, a TG-186 formalizmus rács-alapú Boltzmann-egyenlet megoldásként kategorizálja őket.

A Monte-Carlo módszer egy olyan véletlen mintavételen alapuló numerikus módszer, mely a nagy számok és a centrális határeloszlás törvénye alapján előállítja egy adott kísérlet végeredményét. Ezzel a módszerrel pontos dózisszámítást kaphatunk, de a nagy részecskeszám miatt szükséges az alacsony statisztikai bizonytalanság elérése, így a besugárzási terv elkészítése meglehetősen hosszú időt vesz igénybe, emiatt leginkább kutatási, mintsem klinikai célokra használják.

II. CÉLKITŰZÉSEK

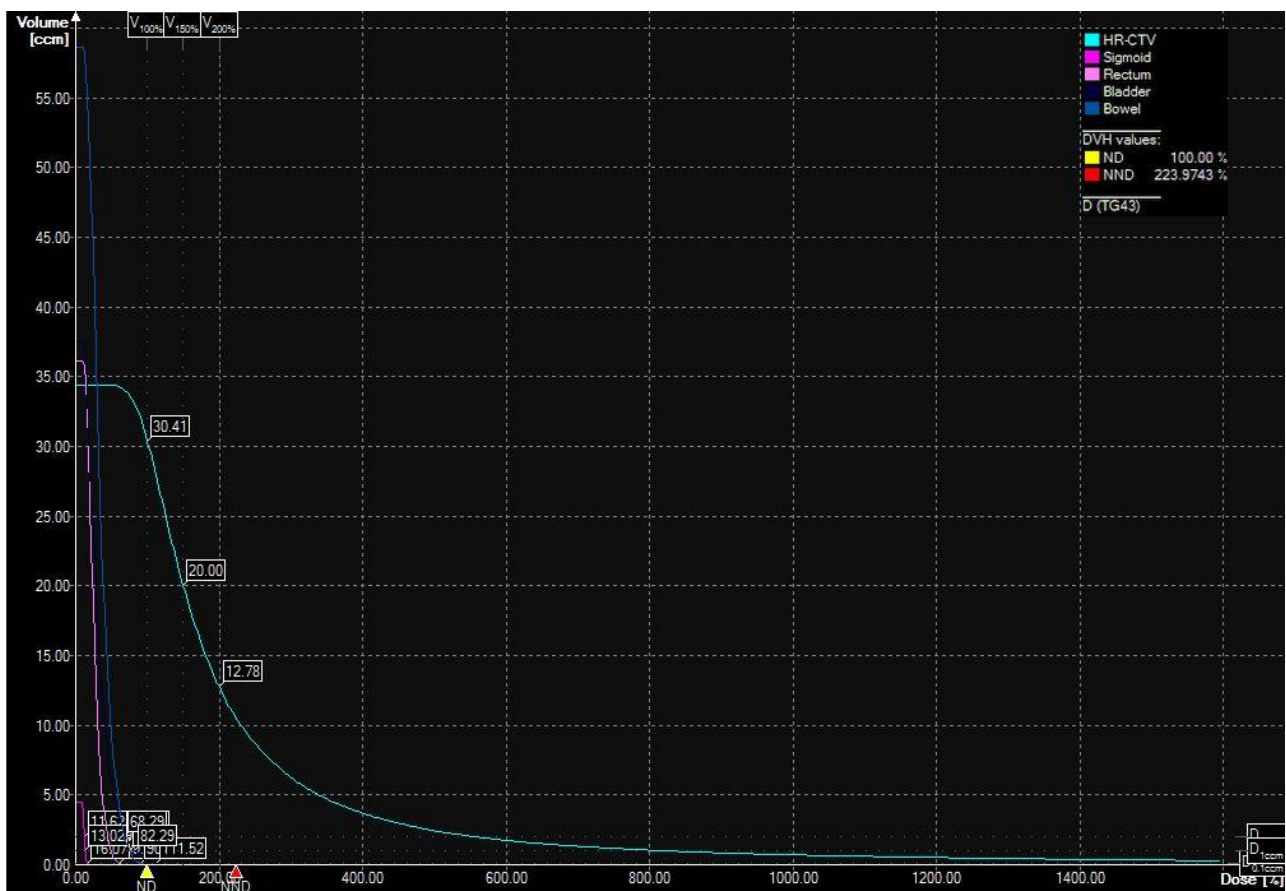
1. Megfelelő számú méhnyak- vagy méhtestdaganatos, fém applikátor behelyezésével kezelt beteg kezelési terveinek elkészítése TG-43, majd TG-186 formalizmussal;
2. A TG-43 és a TG-186 formalizmussal készült besugárzási tervek dózisparamétereinek statisztikai módon történő összehasonlítása;
3. Számolási idők összehasonlítása.

III. MÓDSZEREK

Az Országos Onkológiai Intézet Sugárterápiás Osztályán az Oncentra Brachy tervezőprogramban (Oncentra Brachy v4.5.3, Elekta Brachytherapy, Veendendaal, The Netherlands) elérhető kétféle algoritmussal (TG-43 és TG-186 formalizmus) készítettem besugárzási terveket 26 méhnyak-, illetve méhtest daganatos beteg esetében. A besugárzás ^{192}Ir sugárforrással történt (kezdeti aktivitása: $A_0 = 10\text{Ci} = 370\text{GBq}$, felezési ideje: $T_{\frac{1}{2}} = 74$ nap, átlagenergiája: $\bar{E} = 360\text{keV}$). A besugárzási tervek CT-képek alapján készültek, amelyeken az orvos berajzolta a céltérfogatot és a védendő szerveket. Első feladatomban az volt, hogy már kész TG-43 formalizmussal készült besugárzási terveken helyezzek el pontokat a sugárforrás felszínétől 1 cm-en keresztül mm-enként, majd nagyjából 0,5 cm-enként. Ezt követően a másolt besugárzási tervre lefuttattam a TG-186 formalizmussal számoló algoritmust.

Az AAPM TG-43 formalizmus a hagyományos, homogén víz közeget feltételező algoritmus, amely néhány másodperc alatt készíti el a besugárzási terveket, míg az ACE (Advanced Collapsed cone Engine) algoritmust használó TG-186 formalizmus a Boltzmann-transzport egyenletet oldja meg, így figyelembe veszi a szöveti inhomogenitásokat. Az ACE algoritmus lefutása után az elkészült besugárzási tervből is kigyűjtöttem ugyanazokat a paramétereket, amelyeket az eredeti besugárzási tervből. Ezt

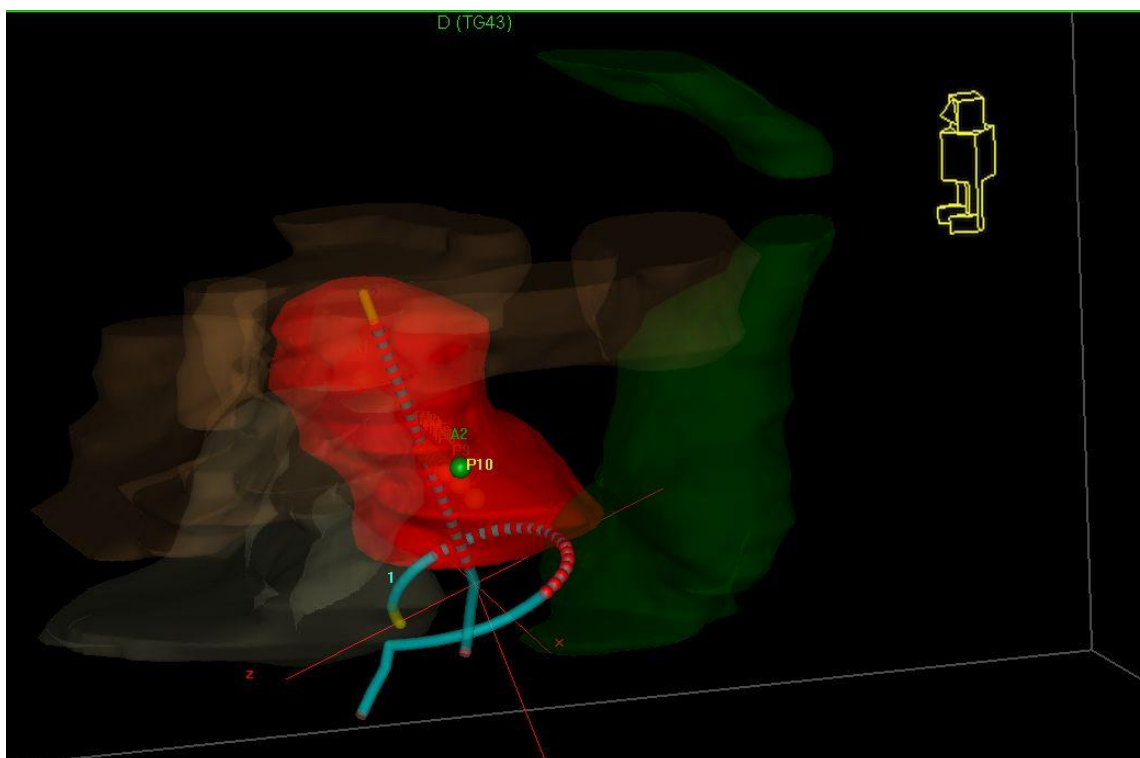
követően ezen paramétereket (térfogati paraméterek, védendő szervek maximális dózisa, céltérfogaton belüli pontok maximális dózisa, stb.) kvantitatív módon összehasonlítottam. Ehhez dózisstatistikákat (átlag, tartomány, stb.), dózis-térfogat hisztogramokat, illetve a dózis-térfogati paramétereket használtam. Meghatároztam továbbá a húgyhólyag, a végbél, a szigmbél, valamint az egyéb belek maximális dózisát, illetve legnagyobb dózist kapott 2, 1, illetve 0,1 cm³-ének minimális dózisát. Emellett megvizsgáltam a sugárforrás felszínéhez közel elhelyezett pontok dóziseloszlását mindkét algoritmussal készült terv esetén.



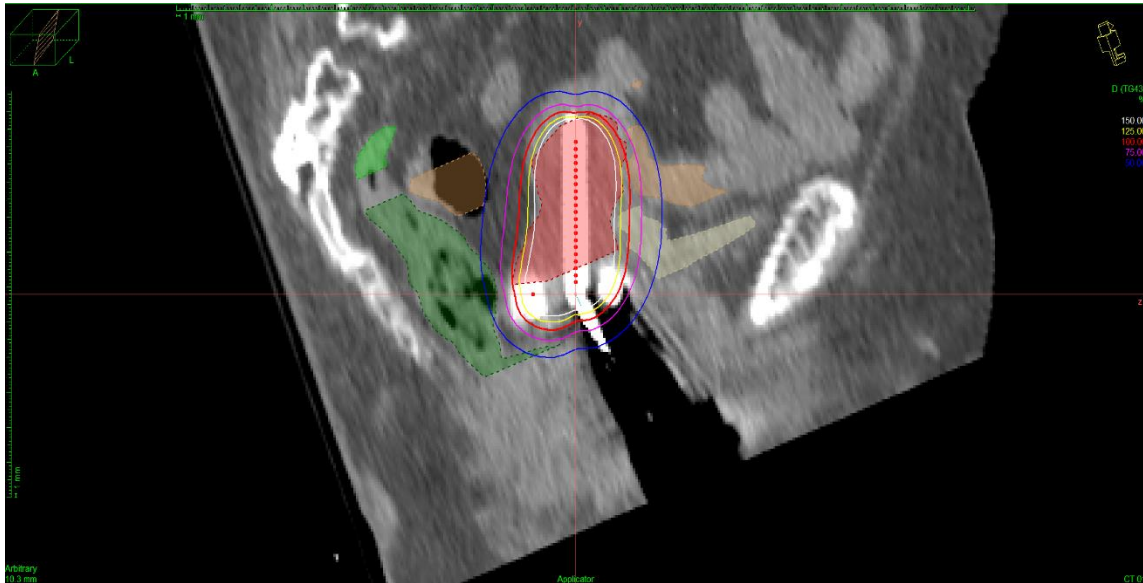
1. ábra. Dózis-térfogat hisztogram. Grafikus módon adja meg, hogy a kiválasztott szerv vagy térfogat mekkora része kap egy adott nagyságú dózist. A világoskék vonal tartozik a céltérfogathoz, a sötétrózsaszín a szigmbélhez, a rózsaszín a végbélhez, a két sötétkék pedig sorrendben a húgyhólyaghoz, illetve a belekhez.

A TG-186 algoritmus használatakor a futási idő (tehát az, hogy mennyi idő alatt számítja ki a térfogati dózist) változó, néhány perctől akár fél óráig is terjedhet. Ez fontos paraméter, mivel a besugárzási terv készítése a beteg kezelésének része, és közben a beteg belső szervei elmozdulhatnak, térfogatuk változhat (pl. a hólyag telítődhet), ezzel bizonytalanságot okozva az egyes szervekre számított dóziseloszlásokban, így ezt is feljegyeztem minden beteg esetében.

A vizsgálatban vastag, intrakavitális, fémből készült applikátorral kezelt betegeket vizsgáltam. Az applikátort sokszor víz határolja, a szöveti inhomogenitások pedig emiatt a nagy rendszámkülönbség miatt alakulnak ki: ezért volt lényeges a fém applikátorok használata. Az applikátor típusa szerint lehetett egy-, két- vagy három csatornás, a tumor egyéni anatómiájától függően, a kutatásban mindhárom típust vizsgáltuk.



2. ábra. Háromdimenziós kép, amelyen jól látszik a kétutas (Ring) applikátor, és a céltérfogat (piros) alakja



3. ábra. Méhnyakdaganatos betegről készült CT, rajta a céltérfogat (piros) és a védendő szervek (világoszöld – szigmoidbél, sötétzöld – végbél, halványsárga – húgyhólyag, narancssárga – belek) kontúrjai. Az applikátoron pirossal vannak jelölve a sugárforrás megállási pontjai.

III.1. A vizsgált paraméterek

III.1.1. Térfogati- és dózisparaméterek

$V_{HR-CTV} (cm^3)$: a klinikai céltérfogat („clinical target volume”) térfogata (a klinikai céltérfogat a tumor és a tumort körbevevő térfogat, ahol még lehetnek nem kimutatható rákos sejtek);

$V_{100}, V_{150}, V_{200} (\%)$: a céltérfogatnak a referenciadózis legalább 100, 150, 200%-át kapott relatív térfogata;

$D_{90} (\%)$: a céltérfogat 90%-át besugárzott minimális dózis;

$V_{100}, V_{150} (cm^3)$: a referenciadózis 100, illetve 150%-a által besugárzott abszolút térfogat

III.1.2. Minőségi indexek

DNR : dózisegyenetlenségi hányados (Dose Nonuniformity Ratio),

$$DNR = \frac{V_{150}}{V_{100}}$$

minél kisebb a DNR értéke, annál egyenletesebb a dóziseloszlás;

CI: lefedettségi index (Coverage Index),

$$CI = \frac{V_{100}}{V}$$

azt mutatja meg, hogy a céltérfogat hányad része kapja meg a referenciadózist. Maximális értéke 1, ezt általában nem éri el a védendő szervek toleranciadózisa miatt;

COIN: konformalitási (illeszkedési) index (Conformal Index),

$$COIN = CI \cdot \frac{V_{CTV}}{V_{100}}$$

kifejezi a céltérfogat referenciadózissal történő lefedettségét, valamint azt is, hogy a normál szövetből mekkora rész kapja meg feleslegesen a referenciadózist. Minél nagyobb a *COIN* értéke, annál konformálisabb a dóziseloszlás. Ideális értéke 1, amikor a CTV lefedettsége 100%-os, és a CTV-n kívüli szövetek kevesebbet kapnak az előírt dózisnál.

III.1.3. Védendő szervek dózisparaméterei

D_{hmax} (%): maximális dózis a húgyhólyagban;

$D_2(h)$ (Gy): a húgyhólyag legnagyobb dózist kapott 2 cm³-ének minimális dózisa;

$D_1(h)$ (Gy): a húgyhólyag legnagyobb dózist kapott 1 cm³-ének minimális dózisa;

$D_{0,1}(h)$ (Gy): a húgyhólyag legnagyobb dózist kapott 0,1 cm³-ének minimális dózisa;

D_{rmax} (%): maximális dózis a végbélben;

$D_2(r)$ (Gy): a végbél legnagyobb dózist kapott 2 cm³-ének minimális dózisa;

$D_1(r)$ (Gy): a végbél legnagyobb dózist kapott 1 cm³-ének minimális dózisa;

$D_{0,1}(r)$ (Gy): a végbél legnagyobb dózist kapott 0,1 cm³-ének minimális dózisa;

D_{smax} (%): maximális dózis a szigmbélben;

$D_2(s)$ (Gy): a szigmbél legnagyobb dózist kapott 2 cm³-ének minimális dózisa;

$D_1(s)$ (Gy): a szigmbél legnagyobb dózist kapott 1 cm³-ének minimális dózisa;

$D_{0,1}(s)$ (Gy): a szigmbél legnagyobb dózist kapott 0,1 cm³-ének minimális dózisa;

D_{bmax} (%): maximális dózis a belekben;

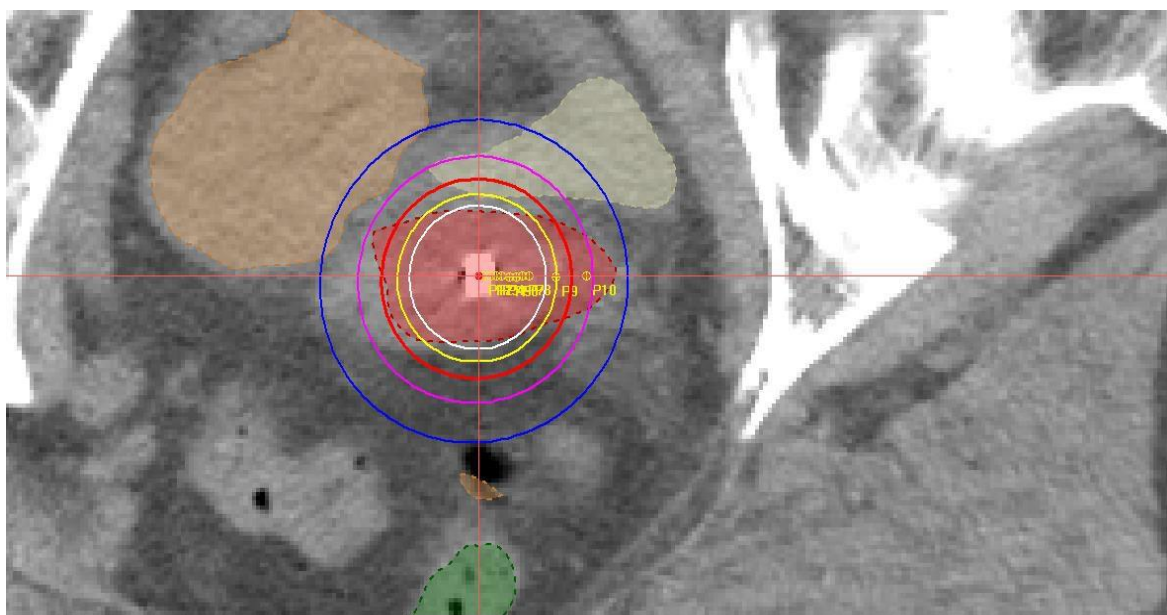
$D_2(b)$ (Gy): a belek legnagyobb dózist kapott 2 cm³-ének minimális dózisa;

$D_1(b)$ (Gy): a belek legnagyobb dózist kapott 1 cm³-ének minimális dózisa;

$D_{0,1}(b)$ (Gy): a belek legnagyobb dózist kapott 0,1 cm³-ének minimális dózisa

III.1.4. Sugárforrás felszínéhez közel elhelyezett pontok

P_{1-10} pontok (Gy): 10 db, a sugárforrás felszínétől 1 cm-en keresztül 1 mm-enként, majd 0,5 cm-enként elhelyezett pont: ezekkel azt vizsgáljuk, hogy a sugárforrástól távolodva hogyan változik a kétféle dózisszámítás közötti különbség, milyen a távolságfüggés.



4. ábra. A CT-n a sugárforrás felszínéhez közel elhelyezett P1-10 pontok (sárga)

III.2. Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzést a Statistica 12 (StatSoft, Tulsa, OK, USA) programmal végeztem. A változók normalitását Shapiro-Wilks-tesztel vizsgáltam. Mivel a vizsgált változók nem normál-eloszlásúak, Wilcoxon-féle párosított próbát használtam az összehasonlításukhoz. A korrelációvizsgálatnál azt vizsgáltam, van-e összefüggés a céltérfogat térfogata és a futási idő, illetve a referenciadózis által besugárzott abszolút térfogat és a futási idő között. Ehhez a vizsgálatához korrelációmátrixot, illetve Spearman-féle nemparaméteres rangkorrelációt használtam. A szignifikancia-szint $p=0,05$ volt.

IV. EREDMÉNYEK

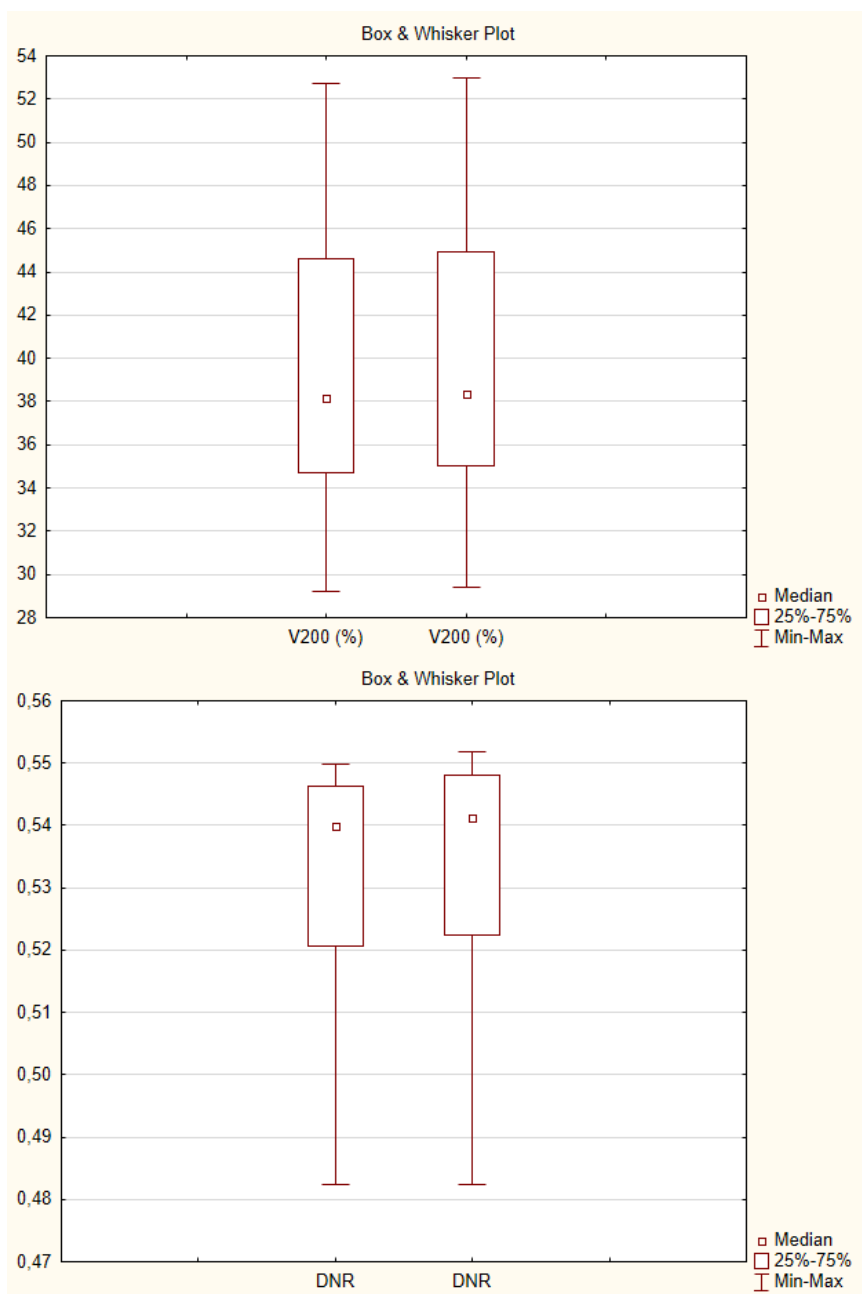
A 26 vizsgált esetből 5 db egycsatornás, 18 db kétszatornás, és 3 db háromcsatornás applikátoros kezelés volt. A céltérfogat térfogata átlagosan 33,5 cm³ (tartomány: 10,4-64,2 cm³) volt. A TG-186 algoritmus átlagos futási ideje 16,4 (tartomány: 6-33) perc volt, a TG-43-é néhány másodperc.

IV.1. Térfogati- és dózisparaméterek

	TG-43		TG-186		p
	Átlag	Tartomány	Átlag	Tartomány	
V100(%)	88,2	72,3-95,4	88,2	72,3-96,4	0,2012
V150(%)	59,2	46,5-73,8	59,4	46,8-74	<0,001
V200(%)	39,2	29,2-52,7	39,4	29,4-53	<0,001
D90(%)	97,7	65,1-114	97,7	65,1-114,3	0,4591
V ₁₀₀ (cm ³)	54,9	20,3-117	53,9	20,3-116,4	0,9188
V ₁₅₀ (cm ³)	29	10,9-64,1	28,5	11-64,1	0,0064

1. táblázat. Céltérfogatra vonatkoztatott térfogati- és dózisparaméterek értékei.

A V150, V200 és a V₁₅₀ paramétereknél volt szignifikáns különbség a TG-43 és TG-186 tervek között. A V150 0,2%-kal lett több a TG-186 algoritmus esetében, a V200-nál ugyanez volt az eredmény, a V₁₅₀ paraméternél pedig 0,5 cm³ volt a különbség a TG-43-as algoritmus javára. Ez statisztikai szempontból szignifikáns különbség, azonban a különbség klinikai szempontból nem jelentős.



5. ábra. A V200(%) (fent) és a DNR (lent) TG-43-mal (bal) és TG-186 (jobb) algoritmussal számított tervekben.

IV.2. Minőségi indexek

	TG-43		TG-186		p
	Átlag	Tartomány	Átlag	Tartomány	
DNR	0,53	0,48-0,55	0,53	0,48-0,55	<0,001
CI	0,88	0,72-0,95	0,88	0,72-0,95	0,1626
COIN	0,53	0,36-0,68	0,53	0,36-0,68	0,3109

2. táblázat. A dóziseloszlás minőségi indexei.

A minőségi indexek közül egyedül a DNR esetében volt különbség a TG-43-mal és a TG-186-tal készült tervek között. Ennek oka az, hogy a DNR értéke függ a V150 értékétől, és a V150 érték esetében volt különbség a tervek között. A TG-43 algoritmussal nagyobb értéket kaptunk, a DNR definícióját figyelembe véve pedig kisebb V₁₅₀ esetében lesz egyenletesebb a dóziseloszlás – tehát a TG-186 algoritmus egyenletesebb dóziseloszlást eredményez.

IV.3. Védendő szervek dózisparaméterei

	TG-43		TG-186		p
	Átlag	Tartomány	Átlag	Tartomány	
D _{hmax} (%)	124,3	40,2-270	124,6	40,2-271,7	0,0084
D ₂ (h)(Gy)	4,6	1,8-6,8	4,6	1,8-6,8	0,4227
D ₁ (h)(Gy)	5,4	2-8,5	5,4	2-8,6	0,2733
D _{0,1} (h)(Gy)	7,2	2,6-13,6	7,2	2,6-13,7	0,5002

3. táblázat. A húgyhólyag dózisparaméterei.

A TG-43- és a TG-186-tervekben egyedül a húgyhólyag és a szigmbél maximális dózisában, illetve a szigmbél legnagyobb dózist kapott 1 cm³-ének minimális dózisában volt különbség. A TG-186 algoritmus 0,3%-kal adott nagyobb eredményt, azonban ennek a különbségnek nincs klinikai jelentősége.

	TG-43		TG-186		p
	Átlag	Tartomány	Átlag	Tartomány	
$D_{rmax}(\%)$	65,1	19,2-134,8	65,2	18,9-135,1	0,9306
$D_2(r)(Gy)$	2,6	0,9-5,3	2,6	0,9-5,3	1,000
$D_1(r)(Gy)$	3	1,1-6,3	3	1,1-6,3	1,000
$D_{0,1}(r)(Gy)$	3,9	1,4-8,5	3,9	1,4-8,5	0,8927

4. táblázat. A végbél dózisparaméterei.

A végbél dózisparamétereiben nem volt különbség a TG-43 és TG-186 tervek között.

	TG-43		TG-186		p
	Átlag	Tartomány	Átlag	Tartomány	
$D_{smax}(\%)$	70,6	11,7-151	70,5	11,4-151,3	0,0298
$D_2(s)(Gy)$	2,8	0,7-5,8	2,8	0,7-5,9	1,0000
$D_1(s)(Gy)$	3,1	0,5-6,7	3,1	0,5-6,7	0,0180
$D_{0,1}(s)(Gy)$	4,2	0,9-9	4,2	0,9-9	0,5839

5. táblázat. A szigmoidális dózisparaméterei.

A D_{smax} és a $D_1(s)$ esetében volt különbség a TG-43 és TG-186 tervek között, azonban hozzá kell tenni, hogy a $D_1(s)$ esetében összesen 7 eset volt, ahol különböző értékek jöttek ki a különböző algoritmusokkal való számolással, tehát az adatok nagy része megegyezett.

	TG-43		TG-186		p
	Átlag	Tartomány	Átlag	Tartomány	
$D_{bmax}(\%)$	106,9	29,7-199,7	105,4	10,9-199,7	0,0234
$D_2(b)(Gy)$	4,4	1,5-7,5	4,4	1,5-7,5	0,1797
$D_1(b)(Gy)$	4,8	0,5-8,6	4,8	0,5-8,6	0,0188
$D_{0,1}(b)(Gy)$	6,3	0,8-11,9	6,3	0,8-11,9	0,8551

6. táblázat. A belek dózisparaméterei.

Jelentős különbség egyedül a belek maximális dóziséban látható, azonban a különbség olyan kicsi, hogy klinikai relevanciája nincs. A többi paraméterben nem volt különbség a TG-43 és TG-186 tervek között.

IV.4. A dózispontok dózisa

	TG-43		TG-186		p
	Átlag	Tartomány	Átlag	Tartomány	
P1(Gy)	203,5	13,6-469,1	134,8	14,5-295,8	<0,001
P2(Gy)	86,4	14,5-229,4	90,5	14,9-220,4	<0,001
P3(Gy)	54,2	15,1-181,4	55,4	15,4-181,4	<0,001
P4(Gy)	36,5	13,7-107,9	36,9	13,8-109,9	<0,001
P5(Gy)	27,3	11,6-73,2	27,5	11,7-73,8	<0,001
P6(Gy)	21,4	10-49,4	21,5	10,1-49,8	<0,001
P7(Gy)	17,5	8,5-35,4	17,6	8,5-35,4	<0,001
P8(Gy)	13,2	7,1-20,8	13,2	7,1-21	<0,001
P9(Gy)	8,1	4,5-14,5	8,1	4,5-14,6	0,1097
P10(Gy)	5	2,4-12,8	5	2,4-12,8	1,000

1. táblázat. A sugárforrás felszínétől 1 cm-ig mm-enként, majd 0,5 cm-enként elhelyezett pontok dózisa.

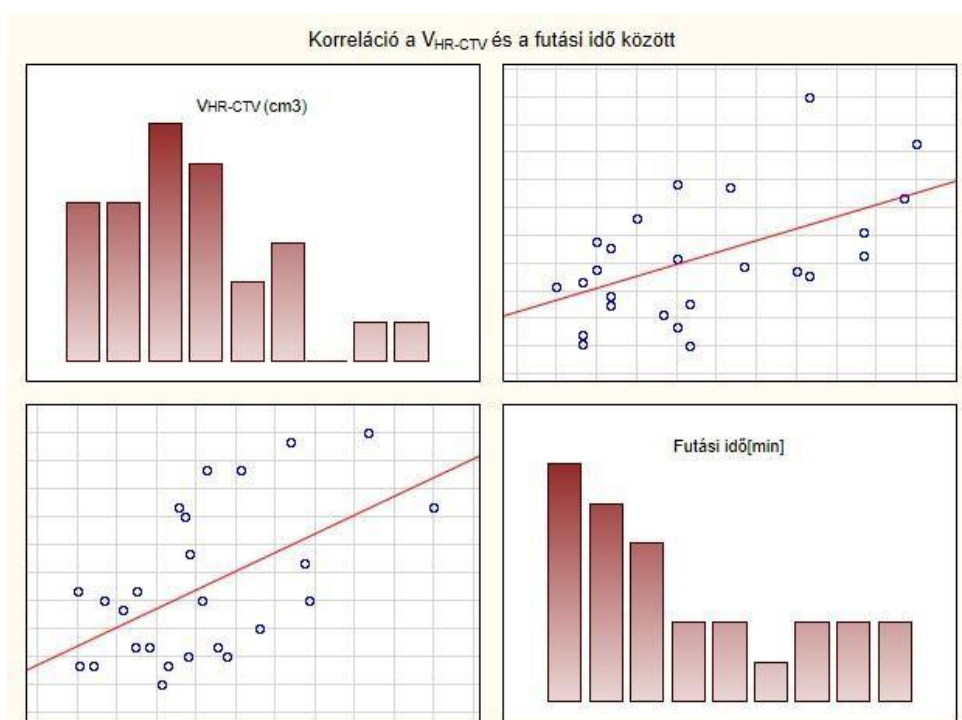
A sugárforrás közelében elhelyezett pontok esetében a 9. pontig (a sugárforrás felszínétől kb. 1,5 cm-ig) szignifikáns különbség van a kétféle eredmény között, azonban fontos megjegyezni, hogy a 7. pont esetében csak 18, a 8. pont esetében 15, a 9. pont esetében 9, és a 10. pont esetében mindössze 1 különböző érték volt a két algoritlussal való dózisszámításkor. Legközelebb a P1 pont volt a sugárforrás felszínéhez, és nagyjából a 7.-8. pontig voltak milliméterenként elhelyezve a pontok.

IV.5. A futási idő vizsgálata

A korrelációmátrix a V_{HR-CTV} (cm^3) és a futási idő (min) között a következő:

V_{HR-CTV} (cm^3)	Futási idő (min)
1,0000	0,5403
0,5403	1,0000

A két változó között szignifikáns korreláció van.

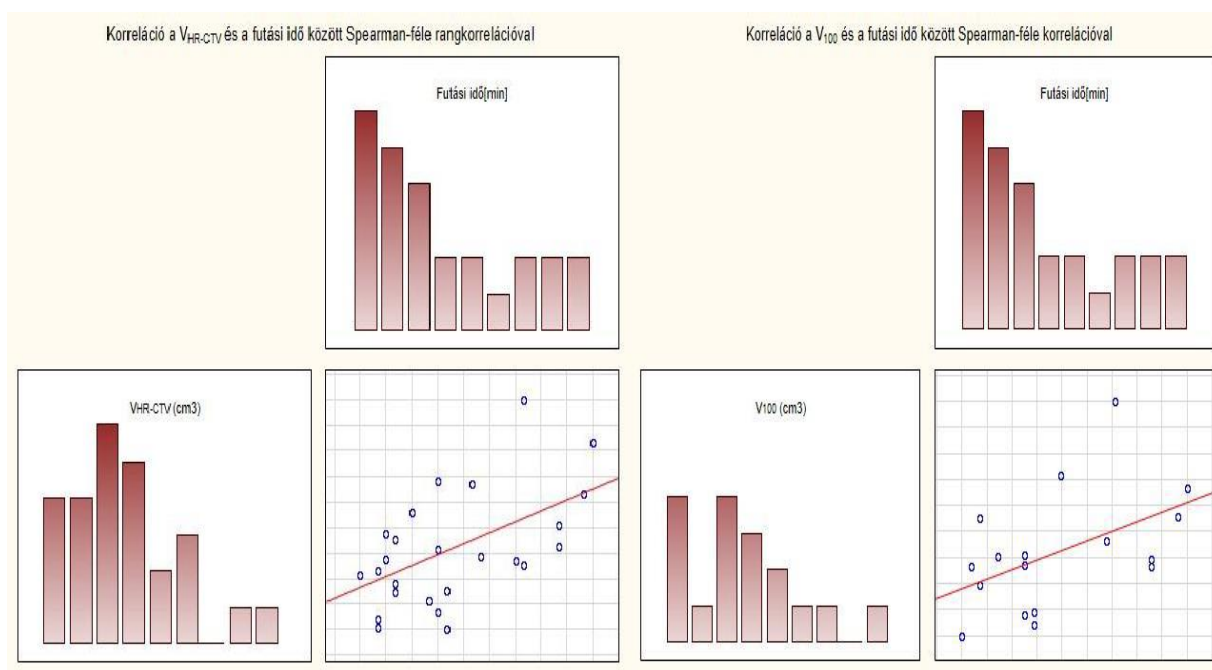


6. ábra. Korreláció a V_{HR-CTV} és a futási idő között korrelációmátrixszal. Az x tengelyen a céltérfogat térfogata (cm^3), illetve a futási idő(min) látható, az y tengelyen pedig az esetszámok.

A Spearman-féle nemparaméteres rangkorrelációval szignifikáns korreláció jött ki a V_{HR-CTV} és a futási idő, valamint a V_{100} és a futási idő között is. Az R (Spearman-együttható) értéke a következő:

- $R(V_{HR-CTV}, \text{futási idő})=0,48$ ($p=0,0138$)
- $R(V_{100}, \text{futási idő})=0,49$ ($p=0,0453$)

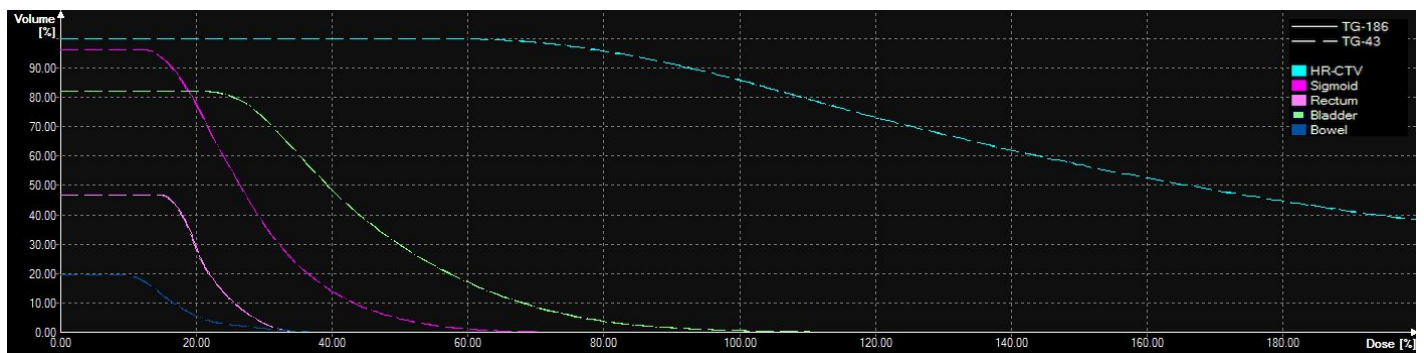
Ez gyakorlatban azt jelenti, hogy minél nagyobb a klinikai céltérfogat térfogata, annál hosszabb idő alatt készül el a besugárzási terv a TG-186 formalizmust használó ACE algoritmussal.



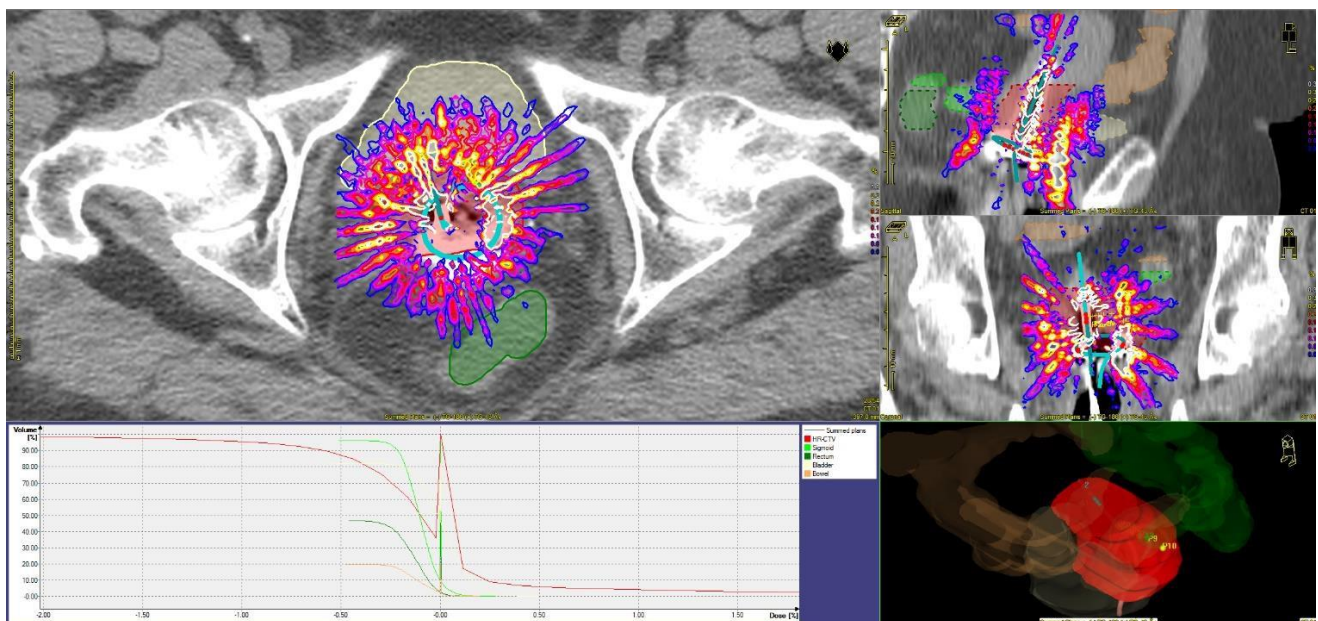
7. ábra. Spearman-féle nemparaméteres rangkorrelációk (V_{HR-CTV} -futási idő, V_{100} -futási idő).

Az alábbi ábrák szemléltetik, hogy klinikailag milyen kicsi a különbség a két algoritmussal számolt dóziseloszlások között. A 8. ábrán a folytonos vonal a TG-186 algoritmussal, a szaggatott pedig a TG-43 algoritmussal számolt adatokhoz tartozik (világoskék – céltérfog, sötétrózsaszín – szigmoidbél, rózsaszín – végbél, zöld – húgyhólyag, sötétkék – belek).

A 9. ábrán a TG-43-mal és a TG-186-tal számolt dózist kivontuk egymásból, a dóziseloszlások különbségei láthatók. A színek a relatív különbséget mutatják, a legnagyobb különbség az applikátor felszínén látszik (fehértől sárgáig 0,3%, sárga-narancssárga 0,2%, pirostól rózsaszínig 0,1%, a lila-kék tartomány pedig 0%).



8. ábra. A dózistérfogathisztogramok különbségei a két algoritmus esetében.



9. ábra. Dóziseloszlás-különbségek

V. DISZKUSSZIÓ

- Megállapítottam, hogy a térfogati- és dózisparaméterek esetében egyedül a V_{150} , V_{200} és V_{150} paraméterek értéke különbözik szignifikánsan a két különböző algoritmus használatakor, azonban alig van eltérés a különböző algoritmusokkal számolt adatok között. Az adatok különbségeinek klinikai jelentősége nincs. A minőségi indexeknél ez a szignifikancia a DNR esetében mutatható ki, a V_{150} -függés következtében.
- A védendő szervek dózisparamétereinél szignifikáns különbség két védendő szerv (húgyhólyag és szigmbél) maximális dózisában volt kimutatható, azonban klinikai szempontból nem lényeges a különbség, mert a pontdózis értéke nem korrelál sem a mellékhatások gyakoriságával, sem pedig a súlyosságával. A klinikai kimenetel szempontjából releváns térfogati dózisparaméterekben nem találtam szignifikáns különbséget a kétféle algoritmussal számított dóziseloszlás között.
- Kimutattam, hogy a kétféle algoritmussal számolt dóziseloszlás a sugárforrás felszínéhez közel jelentősen eltér, ez nagyjából 1 cm-en keresztül igaz, ennél távolabb már megegyeztek az adatok. A nagy különbség ellenére ezt az eltérést is figyelmen kívül hagyhatjuk klinikai szempontból. Ennek oka az, hogy a sugárforrás felszínétől 1 cm-re a sugárzás még a tumorban van, a sugárterápia pedig azon elven alapul, hogy a rákos sejtek minél nagyobb dózist, a védendő szervek minél kisebb dózist kapjanak, tehát a tumor gyakorlatilag végtelen dózist kaphatna, nem számít a különbség.
- Megállapítottam, hogy az ACE algoritmus futási ideje és a céltérfogat térfogata között szignifikáns korreláció van. Az algoritmus futási ideje változó volt, kisebb térfogatú tumoroknál 6-10 perc, nagyobb térfogatú tumoroknál akár fél óra is volt. Ez a futási idő hosszúnak számít a TG-43 algoritmus néhány másodperces futási idejéhez képest. Ha túl hosszú a futási idő, azalatt a beteg szervmozgásai jelentős bizonytalanságot okoznak az egyes szervek számított dózisában. Ezen eredményeket figyelembe véve a TG-43 formalizmus használható Ir-192 sugárforrás körüli dózis számításakor a klinikai rutinban, a TG-186 algoritmust azonban csak kutatási célokra javaslom.

VI. ÖSSZEFOGLALÁS

Kutatásom témája a szöveti inhomogenitások jelentőségének vizsgálata volt méhnyak- és méhtestdaganatos betegek sugárterápiájában, Ir-192 brachyterápiás sugárforrás körüli dózis számításánál. Ehhez két különböző elven alapuló dózisszámító algoritmust (TG-43 és TG-186) hasonlítottam össze, melyek közül a TG-43 homogén víz közeget feltételez, a TG-186 pedig figyelembe veszi a szöveti inhomogenitásokat a dózis számításakor.

Eredményeim alapján megállapítottam, hogy a két algoritmus a legtöbb dozimetriai paraméter esetén nem adott szignifikánsan eltérő adatokat. A legfeltűnőbb különbség a sugárforrás 1 cm-es környezetében való dóziseloszlásban mutatkozott, de feltéve, hogy a sugárzás a sugárforrástól 1 cm-re még a céltérfogatban van, nincs jelentősége az eltérésnek, hiszen a tumor gyakorlatilag végtelen dózist kaphatna. Az eltérésnek a védendő szervekre számolt dózis esetén lenne jelentősége, de ezen paramétereknél nem volt kimutatható szignifikáns különbség.

Megfigyeltem továbbá, hogy a Boltzmann-féle transzport-egyenletet megoldó, TG-186 formalizmust használó ACE algoritmus futási ideje lényegesen hosszabb, mint a TG-43 algoritmusé. Tekintve, hogy az algoritmus futása és a besugárzási terv készülése az applikátor betegbe helyezése után történik, ideális a lehető legrövidebb futási idő, mivel a beteg szervmozgásai bizonytalanságot okozhatnak az egyes szervek számított dózisában hosszú futási idő esetén.

VII. IRODALOMJEGYZÉK

1. Fröhlich G. (2010) Metszetképalkotó eljárásokon alapuló intersticiális konformális prosztata és emlő brachyterápia dozimetriai elemzése.
2. Koch Z. (2014) Külső és belső besugárzás dózisterveinek kvantitatív összehasonlítása prosztataadaganatos betegek sugárkezelésénél.
3. Emberi Erőforrások Minisztériuma – Egészségügyért Felelős Államtitkárság, Egészségügyi Szakmai Kollégium (2020) Sugárterápiás Eljárások Útmutató.
4. Pesznyák Cs, Sáfrány G. (2013) Sugárbiológia.
5. World Health Organization (2014) World Cancer Report 2014.
6. Banerjee R, Kamrava M. (2014) Brachytherapy in the treatment of cervical cancer: a review.
7. HealthCommunities.com (1999) Cervical Cancer Overview, Incidence & Prevalence of Cervical Cancer.
8. WHO (2021) Fact Sheet No. 297: Cancer.
9. NCCC National Cervical Cancer Coalition. (2008)
10. Lacroix F et al. (2015) Validation of the Oncentra Brachy Advanced Collapsed cone Engine for a commercial ^{192}Ir source using heterogenous geometries.
11. Buzdar S A et al. (2010) Comparison of pencil beam and collapsed cone algorithms, in radiotherapy treatment planning for 6 and 10 MV photon.
12. Beaulieu L et al. (2012) Report of the Task Group 186 on model-based dose calculation method in brachytherapy beyond the TG-43 formalism: Current status and recommendations for clinical implementation.
13. Dose Calculation Algorithms – oncologymedicalphysics.com.
14. Rosta G. (2014) Pontdózis számolás a sugárterápiás kezelésekben.