



M Ű E G Y E T E M 1 7 8 2

BESUGÁRZÁSTERVEZŐ RENDSZER
DOZIMETRIAI ELEMZÉSE ÉS
SUGÁRBIOLÓGIAI VIZSGÁLATOK
TÜDŐDAGANATOK KÜLSŐ
BESUGÁRZÁSÁNÁL

PhD téziszfüzet

PÓCZA TAMÁS

Témavezető:

Dr. Pesznyák Csilla

BME, Nukleáris Technikai Intézet

Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ

Fizikai Tudományok Doktori Iskola

BME, Budapest

2022

A kutatások előzményei:

A korai stádiumban felfedezett, nyirokérintettséggel nem rendelkező, nem kissejtes tüdődaganatok elsődleges kezelése a műtét, és ezen betegek gyógyulási aránya az átlagnál jóval magasabb lehet, ha a beteg megfelelő kezelésben részesül [1]. Amennyiben a műtét kivitelezése meghiúsul a beteg általános állapota, idős kora vagy kísérőbetegségei miatt, a sztereotaxiás test sugárterápia („stereotactic body radiation therapy”, SBRT) a műtéttel egyenértékű alternatívát nyújthat [2,3]. Az SBRT klinikai gyakorlatba való bevezetéséhez megvizsgáltam a topometriai képalkotást, a céltérfogat meghatározását, a besugárzástervezést, illetve a kezelés végrehajtását befolyásoló paramétereket.

Az SBRT kezelések megvalósításához az IMRT technika alkalmazása a legelterjedtebb, az inverz módszerrel készült terveket kezelés előtt méréssel kell ellenőrizni [4]. Az elvárt számított, valamint a valós mért dóziseloszlások egyezőségét leíró paraméter értéke egy előre megadott beavatkozási szint felett kell, hogy legyen, csak ebben az esetben használható megfelelő biztonsággal a besugárzási terv a beteg kezelésére [5]. Az elfogadási szint és a használandó paraméterek meghatározásához ismernünk kell az aktuális dozimetriai rendszer tulajdonságait, korlátait. Nem csak a besugárzókészülék által kiszolgált dózis, hanem a számított dóziseloszlás esetleges pontatlanságának ismerete is fontos minőségi feltétel. A munkám során filmdozimetriával és elektronikus mezőellenőrző eszköz („electronic portal imaging device”, EPID) használatával is ellenőriztem a dóziskiszolgálás pontosságát, valamint meghatároztam mérőeszközök tulajdonságaiból adódó különbségeket.

A különböző számolási algoritmusok használatából adódó különbségek mellkasi tumorok sugárkezelésénél különösen jelentősek. A régióban többféle típusú szövet (izom, csont, tüdő, stb.) van jelen, ezért kiemelten fontos a pontos és megbízható dózisszámolás [6]. Munkámban a Varian Eclipse (Varian, Palo Alto, USA) tervezőrendszerben található „Type B” Analytical Anisotropic Algorithm (AAA) és a „Type C” Acuros External Beam (AXB) számolási algoritmusokat hasonlítottam össze klinikai mezőelrendezések használatával. Vizsgáltam az AXB-t vízben elnyelt („dose-to-water”, DtW) és anyagban elnyelt („dose-to-medium”, DtM) beállítással is [7]. Meghatároztam, hogy milyen különbségek adódnak a különböző számolási algoritmusok között és ezek közül melyek lehetnek relevánsak a klinikumban.

A sugárbiológiában a lineáris-kvadratikus (LQ) modell használata a legelterjedtebb. Segítségével és az egyes szövetek sugárbiológiai jellemzésére használt α/β érték figyelembevételével kiszámítható a biológiailag effektív dózis („biologically effective dose”,

BED), amivel összehasonlíthatóvá válnak a különböző frakcionálási sémák. A sugárbiológiai modellek felhasználásával biodozimetriai dózisbecslések is végezhetők. A perifériás vérben található fehérvérsejtek (limfociták) kromoszómaaberrációinak vizsgálatával a különböző energiájú és dózisteljesítményű foton sugárzások sugárbiológiai hatásának elemzése is lehetséges. A dolgozatban összehasonlítom egymással és az irodalomban található adatokkal a dicentrikus kromoszóma "assay" alapján készített, a lineáris gyorsítókön használt különböző sugárnyalábokat jellemző kalibrációs görbéket.

Célkitűzések:

1. Kisméretű, nyirokcsomó negatív tüdőtumork sugárkezelésének fejlesztéséhez szükséges képalkotási, céltérfogat-meghatározási és tervezési paraméterek vizsgálata, illetve mellkasi tumorok sztereotaxiás kezelésének klinikai gyakorlatba történő bevezetése.
2. Besugárzástervező rendszer által számolt dózis ellenőrzésére használt önhívó filmdozimetriai eszközök és az EPID klinikai alkalmazhatóságának vizsgálata.
3. Számolási algoritmusok dóziseloszlásra gyakorolt hatásának vizsgálata tüdőtumork sztereotaxiás sugárkezelése esetén és a klinikailag releváns különbségek meghatározása.
4. Lineáriás gyorsítón elérhető különböző energiájú foton sugárnyalábok biológiai hatásának összehasonlítása a perifériás vér limfocitáiban keletkező kromoszómaaberrációk számának elemzése alapján.

Vizsgálati módszerek:

Ha a tüdőtumor pozíciójáról pontosabb információt szeretnénk kapni, akkor ismernünk kell, hogy az adott felvétel melyik légzési fázisban készült, vagy valamilyen átlagoló módszert kell alkalmaznunk. Összehasonlítottam a céltérfogatokat konvencionális, verbális utasításon alapuló, légzéskapuzott és 4D-CT képkészletek használata esetén. Vizsgáltam a tumor elmozdulásának jellemző irányát és nagyságát, meghatároztam a légzőmozgást figyelembe vevő módszerek használatával elérhető tervezési céltérfogat méretcsökkenést. A különböző CT képalkotási módszerekből származó dózisterheléseket összehasonlítottam a készüléken kijelzett dózis értékek és fantomban végzett mérések alapján is. A kapott eredmények alapján meghatároztam az SBRT kezelések előkészítése során használandó képalkotási módszert, végrehajtásához szükséges tervezési metódust, valamint a pontos betegbeállításhoz és a dóziskiszolgáláshoz szükséges képvezérlési protokollt.

Az SBRT kezelések során alkalmazott intenzitásmodulált tervek tervezett és mért dóziseloszlásait gamma-analízissel hasonlítottam össze. Meghatároztam a tervek kezelési paramétereinek, a leadott monitoregységek számának, valamint a forgóállvány sebesség és dózisteljesítmény átlag és szórás értékeinek gamma-analízisre gyakorolt hatását. Elemeztem az MLC mozgásának bonyolultságát jellemző apertúra komplexitás metrika („aperture complexity metric”, ACM) hatását is. Összehasonlítottam három, filmdozimetriai mérésekhez kifejlesztett képfeldolgozó szoftver (PTW Mephysto, FilmQA Pro, Radiochromic.com) eredményeit. A tervek ellenőrzését közvetlenül a lineáris gyorsító EPID-jével is elvégeztem.

Elvégeztem a számolási algoritmusok pontosságának ellenőrzését CIRS IMRT Thorax fantomban (CIRS Inc., Norfolk, VA, USA), PTW 31010 típusú szemiflexibilis ionizációs kamrával (PTW Freiburg, Németország) végzett mérésekkel, tipikus klinikai mezőelrendezésket és céltérfogatókat használva. Tüdőtumorok sztereotaxiás kezelésénél megvizsgáltam a választott algoritmus, valamint a céltérfogat méretének hatását a dóziseloszlásra. Elemeztem a PTV-n és az ITV-n belüli CT-szám értékek eloszlásának, a céltérfogatók dózisparamétereire gyakorolt hatását. Külön vizsgáltam a bordakosár dózisterhelését, és meghatároztam, hogy az egyes dozimetriai paraméterek milyen mértékben függenek a számolási algoritmustól.

In vitro kalibrációs görbéket vettünk fel dicentrikus kromoszóma "assay" segítségével. Lineáris gyorsító által létrehozott, 6 és 10 MV gyorsítófeszültséggel keltett fékezési röntgensugárzásokat vizsgáltunk, külön elemezve a kiegyenlítő szűrő hatását standard kiegyenlítő szűrős („flattening filtered”, FF) és a nagy dózisteljesítményt lehetővé tevő kiegyenlítő szűrő nélküli („flattening filter free”, FFF) módban. A besugárzást megismételtük különböző dózisteljesítmények használata mellett is, 0,5, 1, 2, 3, 6 és 8 Gy dózisértékek használatával. A különböző típusú szerkezeti aberrációk számát fajlagosan, 100 sejtre megadva értékeltük ki. Az adatok feldolgozása során LQ-modellt használtunk, a felvett dózis-hatás görbék alapján meghatároztuk a lineáris kvadratikus dózismodell α és β értékét. Létrehoztuk az egyes nyaláboknak megfelelő kalibrációs görbéket, valamint a kapott értékeket összehasonlítottuk az irodalomban található adatokkal.

Következtetések:

Az általam végzett kutatások elősegítették a hazai sugárterápiás kezelések technikai fejlesztését, különösképp az extrakraniális tüdő sztereotaxiás kezelések bevezetésével növekedett jelentős mértékben a betegkezelések minősége. A kapcsolódó kutatások, mint a limfociták vizsgálata, a számolási algoritmusok összehasonlítása, illetve az ellenőrző mérések lehetőségeinek elemzése segítették az újonnan bevezetett, modern technika biztonságos alkalmazhatóságát. Ezek alapján a következő tézispontokat fogalmaztam meg:

T1) Kidolgoztam a három különböző légzési fázist rekonstruáló CT felvételek készítésének és az ennek alapján történő légzéskapuzott sugárkezelésnek a protokollját. Mérések alapján megállapítottam, hogy a gyártói becslés és a mért CTDI értékek 5%-on belül megegyeznek, valamint a 3 fázisú CT dózisa megközelítőleg egyhatoda a 4D-CT által okozott dózissal. A 3 fázisú CT használatával – kisebb biztonsági margó alkalmazásával – átlagosan harmadával csökkenthető a besugarazandó céltérfogat. Megállapítottam, hogy az optimalizálási algoritmus által készített terv minősége független a frakcionálási sémától. A frakcionálási séma optimalizálás utáni megváltoztatása sem csökkenti a besugárzási tervek leadásának pontosságát. Iránymutatásaim alapján végeztük el az Országos Onkológiai Intézetben Magyarország első 4D-CT alapú, nagydózisú, hiperkonformális, extrakraniális sztereotaxiás sugárkezelését, és azóta rutinszerűen végzünk ilyen típusú kezeléseket az irodalmi adatok alapján más sugárterápiás központokhoz hasonló klinikai eredménnyel. P1, P3, P4, P5, P6

T2) Mérésekkel igazoltam az EBT2 és EBT3 önhívó filmek, valamint a kiértékeléshez használt szoftverek (PTW Mephysto, FilmQA Pro, és radiohromic.com) tetszőleges kombinációban való klinikai alkalmazhatóságát a besugárzási tervek dozimetriai ellenőrzéséhez. Meghatároztam a különböző színcsatornák hosszútávú sötétedési görbéjét. Eredményeim alapján a FilmQA Pro által számolt gamma megfelelési arány értékek szignifikánsan magasabbak a másik két szoftver által számítottnál. Megállapítottam, hogy sztereotaxiás kezelések EPID alapú minőségbiztosítási mérésekor figyelembe kell venni a detektor szaturációját. P1, P2

T3) Meghatároztam az Anisotropic Analytical Algorithm és az Acuros External Beam által számolt dózisosok közötti releváns eltéréseket a tüdő sugársebészeti eljárások alkalmazása esetén, azok eredményét összevettem mért és irodalmi adatokkal. Klinikai mezőelrendezéseknél mérésekkel igazoltam, hogy a két számolási algoritmus között tapasztalható különbség energiafüggő. Megállapítottam, hogy a besugárzási tervek

normalizálásának megválasztásában, valamint a bordakosár dózis küszöbének meghatározásában jelentős szerepe van a választott számolási algoritmusnak. P7, P8, P9

T4) A mérések alapján megállapítottam, hogy a perifériás vér limfocitáinak besugárzás során keletkező aberrációk számában szignifikáns különbség van különböző besugárzási paramétereknél. Száz kromoszómaaberráció (dicentrikus + ring)/100 sejt értéknél a kiegyenlítő szűrő nélküli („flattening filter free”, FFF) módnak 10–20%-kal nagyobb a relatív biológiai hatása, mint a hagyományos, kiegyenlítő szűrős („flattening filtered”, FF) módnak. A biológiai hatás a sugárzás átlagenergiájával fordítottan arányos, vagyis a vizsgált sugárzások RBE szerinti növekvő sorrendje: 10 MV, 10 MV-FFF, 6 MV, 6 MV-FFF. P10, P11

Tézispontokhoz kapcsolódó publikációk:

- P1) Pócza T, Szegedi D, Major T, Pesznyák C.
Verification of an optimizer algorithm by the beam delivery evaluation of intensity-modulated arc therapy plans.
Radiol Oncol. 55(4):508-515. doi: 10.2478/raon-2021-0046.
IF: 2,991
- P2) Pócza T, Zongor Z, Melles-Bencsik B, Tatai-Szabó DZ, Major T, Pesznyák C.
Comparison of three film analysis softwares using EBT2 and EBT3 films in radiotherapy.
Radiol Oncol. 54(4):505-512. doi: 10.2478/raon-2020-0049.
IF: 2,991
- P3) Pócza T, Pesznyák C, Lövey J, Bajcsay A, Szilágyi A, Almády B, Major T, Polgár C.
Légzőmozgást figyelembe vevő képalkotó protokollok alkalmazása korai stádiumú tüdődaganatos betegek besugárzástervezésénél.
Magy Onkol. 59(2):133-8.
- P4) Szilágyi A, Pócza T, Polgár C, Major T, Bajcsay A, Lövey J.
Korai stádiumú tüdődaganatok kuratív sugárkezelése légzőmozgást figyelembe vevő technikával.
Magy Onkol. 60(4):314-319.

- P5) Pócza T, Szilágyi A, Lövey J, Pesznyák Cs, Kontra G, Major T, Polgár Cs.
Légzéskapuzott CT felvétel és sugárkezelés az Országos Onkológiai Intézetben –
technikai háttér.
Magyar Sugárterápiás Társaság XI. Kongresszusa: Tihany, 2013. május 23-25.
Magy Onkol. 57(2):127-127.
- P6) Pócza T, Elek R, Porubszky T, Pesznyák Cs, Szilágyi A, Lövey J, Major T.
Különböző CT technikák összehasonlítása tüdődaganatos betegek esetén.
Magyar Orvosfizikai Társaság Szimpóziuma: Budapest, 2013. november 29.
<https://docplayer.hu/6256574-Magyar-orvosfizikai-tarsasag-moft-szimpoziuma-budapest-2013-november-29-bme-r-ep-213-215-terem.html>
- P7) Pócza T, Pesznyák Cs.
Comparing the dose measurements for Acuros dose-to-water and dose-to-medium
calculation algorithm using CIRS IMRT Thorax phantom.
In: World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2018: June 3-8,
2018, Prague, Czech Republic
World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2018: Book of
Abstracts, Contribution ID: 659, p. 933
- P8) Pócza T, Pesznyák Cs, Major T, Polgár Cs.
A dózisszámolási algoritmus hatása a céltérfogat és a bordakosár dózisparamétereire
tüdőtumороk sztereotaxiás kezelésénél
Magyar Sugárterápiás Társaság XV. Kongresszusa: Tihany, 2021. szeptember 23-25.
Magy Onkol. – in press
- P9) Pócza T, Pesznyák Cs, Major T, Polgár Cs.
AAA és Acuros XB számolási algoritmusok vizsgálata tüdőtumороk sztereotaxiás
kezelésénél
Magyar Sugárterápiás Társaság XIV. Kongresszusa: Lillafüred, 2019. május 16–18.
Magy Onkol. 63(2):143-143.

- P10) Farkas G, Kocsis ZS, Székely G, Mihály D, Pesznyák C, Pócza T, Major T, Polgár C, Jurányi Z.
Quantifying biological effects of radiation from high-energy linear accelerators on lymphocytes.
J Radiat Res. 61(1):73-81. doi: 10.1093/jrr/rrz073.
IF: 2,724
- P11) Farkas G, Székely G, Pócza T, Kocsis ZS, Mihály D, Kun-Gazda M, Pesznyák C, Major T, Polgár C, Jurányi Z.
Biológiai dózisbecslés a sugárterápiában alkalmazott különböző sugárminőségű fotonnyaláboknál.
Magy Onkol. 65(1):30-37.

Egyéb publikációk:

Folyóiratban megjelent cikkek:

- P12) Mihály D, Melles-Bencsik B, Pócza T, Kontra G, Major T, Bajcsay A, Polgár C, Pesznyák C.
Lineáris gyorsítóval végzett agyi sztereotaxiás besugárzások terveinek dozimetriai elemzése CIRS SHANE fantomban.
Magy Onkol. 65(1):23-29.
- P13) Gerdán M, Pócza T, Polgár C, Major T.
Normálszöveti optimalizálási paraméterek hatása tüdősztereotaxiás besugárzási tervek dóziseloszlására.
Magy Onkol. 65(1):14-22.
- P14) Melles-Bencsik B, Pócza T, Major T, Ágoston P, Jorgo K, Polgár C, Pesznyák C.
Normal tissue sparing using different techniques for prostate irradiation.
Rep Pract Oncol Radiother 25(1):85-90. doi: 10.1016/j.rpor.2019.11.001.
- P15) Bajcsay A, Jánváry LZ, Ladányi K, Pócza T, Major T, Polgár C.
A tüdőrák modern sugárterápiája.
Magy Onkol. 64(3):255-261.

- P16) Jorgo K, Polgár C, Major T, Stelczer G, Herein A, Pócza T, Gesztesi L, Ágoston P. Acute and Late Toxicity after Moderate Hypofractionation with Simultaneous Integrated Boost (SIB) Radiation Therapy for Prostate Cancer. A Single Institution, Prospective Study.
Pathol Oncol Res. 26(2):905-912. doi: 10.1007/s12253-019-00623-2.
IF: 3,201
- P17) Kocsis Zs S, Farkas Gy, Bajcsay A, Kun-Gazda M, Lövey J, Ostoros Gy, Pócza T, Herein A, Ladányi K, Székely G, Markóczy Zs, Takácsi-Nagy Z, Polgár Cs, Jurányi Zs.
Chromosomal aberrations in blood lymphocytes as predictors of respiratory function after stereotactic lung irradiation.
Frontiers in Oncology – in press
IF: 6,244

Előadások és kivonatok:

- P18) Pócza T, Szabó Z, Cselik Z.
Teljeskoponya-besugárzás szimultán integrált boosttal és hippocampusvédelemmel – intenzitásmodulált technikák összehasonlítása
Magyar Sugárterápiás Társaság XIII. Kongresszusa: Győr, 2017. május 18-20.
Magy Onkol. 61(2):197-197.
- P19) Pócza T, Szabó Z, Cselik Zs.
RapidArc technikával készült két izocenteres craniospinális besugárzási terv robotosságának vizsgálata
Magyar Orvosfizikai Társaság XIX. Konferenciája: Veszprém, 2016. november 10-12.
A "SUGÁRVÉDELEM" c. on-line folyóirat különszáma p. 18.
<https://elftsv.hu/svonline/docs/kulonsz/MOFT2016.pdf>
- P20) Pócza T, Ágoston P, Pesznyák Cs, Major T, Polgár Cs.
Különböző "boost" technikák összehasonlítása magas kockázatú prosztatarákos betegek külső sugárkezelésénél.
Magyar Sugárterápiás Társaság XII. Kongresszusa: Kecskemét, 2015. május 14-16.

Magy Onkol. 59(2):174-175.

- P21) Pócza T, Bencsik B, Szabó Z, Ágoston P, Pesznyák Cs, Major T, Polgár C.
The effect of photon beam energy on normal tissue for IMRT of pelvic lymph nodes in prostate cancer
6th Alpe-Adria Medical Physics Meeting: May 19-21, 2014, Budapest, Hungary
<http://www.moft-hsmp.hu/docs/Absztraktkonyv2014.pdf>
- P22) Pesznyák C, Pócza T, Bencsik B, Major T, Ágoston P, Szabó Z, Jorgo K, Polgár C.
EP-1557: Comparison of normal tissue dosimetry for 3D-CRT and IMRT techniques in prostate irradiation.
Radiotherapy and Oncology, Volume 111, Supplement 1, 2014, Page S186,
[https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(15\)31675-3](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(15)31675-3).
- P23) Pócza T, Pesznyák Cs.
Respiratory gated CT imaging and radiotherapy at the National Institute of Oncology - technical aspects
In: PhD conference organized by the Doctoral School of Physics of the Faculty of Natural Sciences Budapest University of Technology and Economics 2013 május 17. Budapest, Magyarország
BMGE TTK. Proceedings of the PhD conference organized by the Doctoral School of Physics of the Faculty of Natural Sciences Budapest University of Technology and Economics. (2013) ISBN:9789633130834 pp. 58-58
- P24) Pócza T, Fekete G, Major T, Pesznyák Cs.
Sugárbiológiai modul a besugárzástervező rendszerekben
Magyar Orvosfizikus Társaság XVII Konferenciája: Pécs, 2012. szeptember 28-29.
<https://docplayer.hu/3618738-Magyar-orvosfizikai-tarsasag-moft-xvii-konferenciaja-2012-szeptember-28-29-pecs-hotel-makar-kozepmakar-doli-4.html>
- P25) Pesznyák C, Sinkó D, Polgár I, Pócza T, Klinkó T, Szalai T, Weisz C, Zaránd P.
1476 poster EFFECT OF THE TABLE TOP AND IMMOBILIZER ON THE TARGET DOSE IN RADIATION THERAPY,
Radiotherapy and Oncology, Volume 99, Supplement 1, 2011, Page S549,
[https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(11\)71598-5](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(11)71598-5).

Hivatkozások:

- [1] Senan S, Lagerwaard FJ. The role radiotherapy in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2005;16(SUPPL. 2):223-228. doi:10.1093/annonc/mdi726
- [2] Guckenberger M, Allgäuer M, Appold S, et al. Safety and efficacy of stereotactic body radiotherapy for stage i non-small-cell lung cancer in routine clinical practice: A patterns-of-care and outcome analysis. *J Thorac Oncol.* 2013;8(8):1050-1058. doi:10.1097/JTO.0b013e318293dc45
- [3] Guckenberger M, Andratschke N, Dieckmann K, et al. ESTRO ACROP consensus guideline on implementation and practice of stereotactic body radiotherapy for peripherally located early stage non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2017;124(1):11-17. doi:10.1016/j.radonc.2017.05.012
- [4] Cusumano D, Fumagalli ML, Marchetti M, Fariselli L, De Martin E. Dosimetric verification of stereotactic radiosurgery/stereotactic radiotherapy dose distributions using Gafchromic EBT3. *Med Dosim.* 2015;40(3):226-231. doi:10.1016/j.meddos.2015.01.001
- [5] Xia Y, Adamson J, Zlateva Y, Giles W. Application of TG-218 action limits to SRS and SBRT pre-treatment patient specific QA. *J radiosurgery SBRT.* 2020;7(2):135-147.
- [6] Knöös T, Wieslander E, Cozzi L, et al. Comparison of dose calculation algorithms for treatment planning in external photon beam therapy for clinical situations. *Phys Med Biol.* 2006;51(22):5785-5807. doi:10.1088/0031-9155/51/22/005
- [7] Fogliata A, Lobefalo F, Reggiori G, et al. Evaluation of the dose calculation accuracy for small fields defined by jaw or MLC for AAA and Acuros XB algorithms. *Med Phys.* 2016;43(10):5685-5694. doi:10.1118/1.4963219
- [8] Brenner DJ, Hlatky LR, Hahnfeldt PJ, Huang Y, Sachs RK. The Linear-Quadratic Model and Most Other Common Radiobiological Models Result in Similar Predictions of Time-Dose Relationships. *Radiat Res.* 1998;150(1):83-91. doi:10.2307/3579648
- [9] Edwards AA. The use of chromosomal aberrations in human lymphocytes for biological dosimetry. *Radiat Res.* 1997;148(5 SUPPL.). doi:10.2307/3579715