

**PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM**  
**EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KAR**  
**EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA**

**Doktori Iskola vezető: Prof. Dr. Bódis József**

**Programvezető: Prof. Dr. Kiss István**

**Témavezető: Prof. Dr. Kovács Árpád**

**Frakcionált sztereotaxiás sugárkezelések minőségi  
indexeinek vizsgálata agyi metasztatizis betegek  
kezelési terveinek esetében**

**Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei**

Simon Mihály



Pécs, 2023

## Bevezetés

Az agyi áttétek kialakulásának kockázata a felnőttkori daganatos populáció esetében 20% és 40% közé tehető, tekintettel arra, hogy a primer daganatok lokalizációja nagyon változatos lehet. Az agyi metasztázisok ellátásában korábban, a vezető szerep a teljes agykoponya besugárzásé (WBRT) volt, azonban napjainkban az alkalmazott terápiát inkább a metasztázisok száma, a beteg általános állapota és a primer daganat státusza határozza meg. Kis számú (1-5) metasztázis jelenlétében sugársebészeti (SRS) ellátás szóba jöhet. Az eljárás során egy frakció nagy pontossággal leadott ablatív dózis kiszolgálása történik nagyon meredek dózis grádienssel az ép szövetek védelme érdekében. Az ablatív jellege miatt a kezelhető metasztázisok mérete szigorúan kötött ezen kezelési forma esetében (maximum 3.5 cm). Nagyon magas dózisok megjelenése mind a környező ép szövetekben, illetve ép agyszövetben jelentős kockázatot hordoz magában. A 12 Gy-t kapott ép agyszövet térfogata (V12) és a kognitív deficit közötti összefüggés már korábban napvilágot látott.

A frakcionált sztereotaxiás besugárzás (FSRT) során hasonló lokális kontroll elérése a cél, úgy, hogy a toxicitások elfogadhatóak maradjanak. Az FSRT ugyancsak magas dóziszokat szolgál ki, de nem egy ülésben, hanem 3-5 frakció során, amelyhez nem-invazív betegrogzító rendszereket használ. Az FSRT célja az SRS lokál kontrolljának megőrzése csökkenő toxicitás mellett. Ugyan a pontossága elmarad az SRS pontosságától, de csökkentett épszöveti terhelést eredményez és kihasználja a frakcionálás előnyeit.

## **Kutatási célok**

Munkám célja, hogy bemutassam az intézetünkben bevezetett FSRT kezelési módszert és a származtatott minőségi indexek segítségével vizsgáljam azok klinikai megfelelőségét.

## **Hipotézisek**

Felvetésem, hogy az általam tárgyalt paraméterek kielégítően jellemzik az FSRT besugárzási tervek minőségét.

Felvetésem, hogy az intézetünkben használt agyi sztereotaxiás protokoll használatával a tárgyalt paraméterek alapján megfelelő besugárzási tervek készülnek.

Felvetésem, hogy az implementált besugárzástervezési technikával a származtatott paraméterek nem függenek a céltérfogat méretétől vagy azok számától.

Felvetésem, hogy a sztereotaxiás kezelések hasonló ép agyszöveti terheléssel járnak, mint a sugársebészeti eljárások.

## **Kutatási módszerek ismertetése**

Agyi metasztázisos betegcsoportban vizsgáltuk az elkészült besugárzási tervek minőségét az irodalomban tárgyalt indexek alapján.

### **Anyag és módszer**

2019 májusa és 2020 májusa között 24 FSRT-vel kezelt, egy vagy több metasztázissal rendelkező beteg kezelési tervét dolgoztuk fel. Azok a betegek, akik átestek műtéten, de további intact metasztázisokkal rendelkeztek ugyancsak bevonásra kerültek. Az egy kezelési sorozaton belül kezelt metasztázisok száma 1-től 7-ig terjedt, minden esetben egy izocentrumból, több non-koplanáris ív segítségével.

### **Lokalizálás**

A betegeket hátonfekve pozícionáltuk, a koponya rögzítéséhez nyitott termoplasztikus maszk rendszert alkalmaztunk, amely egy alaplapból, egy formázható párnából és egy termoplasztikus maszkból áll. A maszkok 2.4 mm vastag anyagból készülnek, kevlárral megerősítve, ezáltal biztosítják a sztereotaxiához elengedhetetlen pontosságot. Az alkalmazott nyitott maszkok szabadon hagyják az arc egy részét (szemek, orr), ezáltal csökkentik a betegek bezártság érzését és növelik a komfortérzetüket. A kevláros megerősítés és bite block használata tovább csökkentheti a fej elmozdulásának rotációs lehetőségét. Az alsóvégtagok stabilizálására térdtámaszt és lábtartót

használtunk. A maszk megszilárdulása után protokoll szerint elkészítettük a tervezés CT sorozatot, 2 mm szeletvastagsággal.

A tervezés CT előtt, lehetőleg 2 héten belül, minden betegről készült egy kontrasztos mágneses rezonancia (MR) vizsgálat.

### **Besugárzástervezés, dóziselőírás**

Minden beteg kontúrozása és tervezése a Pinnacle (Philips, Hollandia) besugárzástervező rendszer 9.8 verziójával történt. Az MR vizsgálatok (T2 és Gd KA. T1 súlyozott sorozatok) képanyagát rigid transzformációval regisztráltuk a tervezés CT sorozatokhoz. A gross tumor volume (GTV) a tervezés CT-n került kontúrozásra az MR információ alapján. Az intézeti protokollnak megfelelően a GTV a T1súlyozott MR sorozaton látható kontrasztanyagot halmozó térfoglalás. A GTV megegyezett a clinical target volume-al (CTV). A CTV és a planning target volume (PTV) között izotróp 3mm-es margót használtunk. A besugárzástervezés során figyelembe vett rizikószervek az agytörzs, a chiasma, a belső fülek, a szemlencsék, a látóidegek és az ép agyállomány. Minden esetben egy izocenteres több dinamikus ívet használó besugárzási terv készült. A PTV lokalizációjától függően az ívek száma változhatott, laterális esetben az ellenoldali mezők elhagyhatóak voltak. A tervezés és a kezelések során mind hagyományos simítószűrős (FF) mind simítószűrő nélküli (FFF) energiák használata megengedett volt. Az összdóziselőírás minden esetben 30 Gy volt vagy 5, vagy 6 frakció alatt. A dózist a

sztereotaxiás dóziselőírásoknak megfelelően az izocentrum dózisének 80%-a volt, ettől eltérni 10%-ban lehetett.

A kezelések minden esetben az Elekta Versa HD lineáris gyorsítón folytak, HexaPOD asztaltetővel, amely nem csupán translációs, de rotációs eltérések korrigálására is képes 3 irányban  $\pm 3^\circ$  mértékig. A rotációs eltérések korrigálása különösen fontos szerepet játszik az egy izocentrummal rendelkező besugárzási terveknel.

## **Analízis**

A következő indexek lettek származtatva a besugárzási tervekből: RTOG Conformity Index (RTOG CI), Paddick Conformity Index (Paddick CI), Grádiens Index (GI), Homogenitás Index (HI) és Minőség Index (Q).

Az RTOG CI a referencia dózis térfogatának (PIV) és a céltérfogat térfogatának (TV) a hányadosa:

$$CI_{RTOG} = \frac{PIV}{TV}$$

A Paddick CI a céltérfogat referencia dózissal fedett térfogat négyzetének (TVPIV) és a céltérfogat térfogatának (TV) és a referencia dózis térfogatának (VRI) szorzatának hányadosa:

$$CI_{Paddick} = \frac{TVPIV}{(TV * VRI)}$$

A Grádiens Index az 50%-os izodózis görbe térfogata ( $V_{50}$ ) és a 100%-os izodózisgörbe térfogatának ( $PIV$ ) hányadosa.

$$GI = \frac{V_{50}}{PIV}$$

A Homogenitás Index a céltérfogaton belüli maximum dózis ( $I_{max}$ ) és a referencia dózis ( $PIV$ ) hányadosa

$$HI = \frac{I_{max}}{PIV}$$

A Q index a céltérfogaton belüli minimum dózis ( $I_{min}$ ) és a referencia dózis ( $PIV$ ) hányadosa

$$Q = \frac{I_{min}}{PIV}$$

A fent említetteken kívül még a  $V_{24.4Gy}$  paraméter lett származtatva,  $V_{24.4 Gy}$  annak az ép agyállománynak a térfogata, ami legalább 24.4 Gy-t kap.  $V_{24.4 Gy}$ -t a  $V_{12}$  index FSRT során használt alternatívájaként származtattuk az alábbi egyenlet alapján:

$$BED = nd \left( \frac{1+d}{\alpha/\beta} \right)$$

Itt  $\alpha/\beta = 2$ ,  $n$  a frakciók száma és  $d$  a frakciódózis.

A PTV térfogatokat további elemzés céljából  $10\text{cm}^3$ -es csoportokba soroltuk.

## Eredmények

24 kezelt beteg esetében származtattuk a felsorolt minőségi jellemzőket. 4 beteg részesült korábban valamilyen formában sugárterápiában (1 WBRT, 2 SRS, 1 SRT). 4 beteg esetében történt műtéti reszekció, 7 betegnek szoliter, míg 17 betegnek oligometasztatikus betegsége volt. Összesen 65 léziót kezeltünk, ebből 32 bal oldali, 32 jobb oldali volt, míg egy esetben nem volt értelmezhető az oldaliság. A leggyakoribb primer daganattípusok nem-kissejtes tüdőrák (NSCLC) 46%,-ban, emlőrák 17%-ban és melanoma 13%-ban voltak. Az átlagos kezelt lézió szám 2.7 volt (SD  $\pm$  1.7).

Az RTOG CI átlagértéke 0.942 volt, a standard deviáció (SD)  $\pm$ 0.153. A Paddick CI átlagértéke 0.824 volt, SD of  $\pm$ 0.090. GI átlag 6.146 $\pm$ 3.085 (SD). A Q átlaga 0.940 volt az SD pedig 0.118. A HI átlagértéke 1.263, SD 0.103. A V24.4Gy átlaga 33.434 cm<sup>3</sup> volt.

## Összegzés

Az agyi metasztázisok gold standard kezelése továbbra is az SRS, habár a méretbeli megkötések és a radionekrózis veszélye korlátok közé szorítja a használatát. Néhány komperatív vizsgálat az SRS és FSRT között azonban azt sugallja, hogy az FSRT alternatívaként szolgálhat. Az általunk implementált FSRT protokoll nem-invazív betegrögzítési módszerrel és besugárzástervezéssel klinikailag elfogadható terveket eredményez. A gyorsító alapú FSRT kezelések a nagy léziók esetében jobb konformitást biztosítanak, mint a gamma



kés (GK) és összemérhetőek V12 tekintetében a GK eredményeivel. A célunk az volt, hogy olyan minőségi jellemzőket származtassunk a besugárzási tervekből, amelyek segítségével objektíven megítélhető a tervek minősége. A legfőbb limitáló tényező az eltérő modalitások hiánya volt, így az irodalomban publikált adatokkal hasonlítottuk össze az eredményeinket.

Az általunk használt módszer lehetőséget teremt több agyi metasztázis egy izocentrumból, frakcionáltan történő kezelésére és irodalmi adatok alapján klinikailag elfogadható besugárzási terveket eredményez függetlenül a céltérfogatok számától vagy méretétől.

## **Köszönetnyilvánítás**

Szeretnék köszönetet mondani mindazoknak, akik segítettek ebben a projektben.

Köszönettel tartozom az Egészségtudományi Doktori Iskolának, mindenekelőtt Prof. Dr. Bódis Józsefnek, a Doktori Iskola vezetőjének.

Témavezetőmnek, Kovács Árpád professzor úrnak az útmutatásért és a mentorálásért.

Felbecsülhetetlen útitársam ezen az úton Papp Judit, akinek a segítsége mindig a megfelelő időben érkezett.

Kollégáimnak barátságukért és kollegialitásukért, valamint a Debreceni Egyetem Onkoradiológiai Klinika munkatársainak segítségükért és támogatásukért.

Mindenekelőtt szeretném megköszönni a családomnak, hogy támogattak, hálával tartozom a végtelen türelmükért és toleranciájukért irántam.

## **Folyóiratban megjelent közlemények**

**Mihály Simon**, Judit Papp, Emese Csiki, Árpád Kovács  
Plan quality assessment of Fractionated Stereotactic Radiotherapy treatment plans in patients with brain metastases, *Frontiers in Oncology*, section Radiation Oncology, 2022. IF:6,244 *Front. Oncol.*, 08 March 2022 | <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.846609>

Judit Papp, **Mihály Simon**, Emese Csiki, Árpád Kovács  
CBCT verification of SRT for patients with brain metastases  
*Frontiers in Oncology*, section Radiation Oncology,  
2022. IF:6,244 *Front. Oncol.*, 19 January 2022 |  
<https://doi.org/10.3389/fonc.2021.745140>

**Simon Mihály**, Papp Judit, Csiki Emese  
Kezelési margók meghatározása frakcionált agyi sztereotaxiás  
kezelések nem-invazív technikával való rögzítése során  
Egészség Akadémia, 2020.

Papp Judit, **Simon Mihály**, Csiki Emese  
A tumor amplitúdóváltozás 4D CBCT alapú meghatározása a tüdőrák  
sztereotaxiás sugárkezelése során  
Egészség Akadémia, 2020.

MTMT közlemény és idéző összefoglaló táblázat				
Simon Mihály adatai (2023.05.18.)				
Közlemény típusok	Száma		Hivatkozások <sup>1</sup>	
	Összes	Részletezve	Független	Összes
Tudományos közlemények				
<b>I. Tudományos folyóiratcikk</b>	<u>2</u>	---	---	---
külföldi kiadású szakfolyóiratban idegen nyelven	---	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>2</u>
külföldi kiadású szakfolyóiratban magyar nyelven	---	0	0	0
hazai kiadású szakfolyóiratban idegen nyelven	---	0	0	0
hazai kiadású szakfolyóiratban magyar nyelven	---	0	0	0
<b>II. Könyvek</b>	0	---	---	---
<b>a) Könyv, szerzőként</b>	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
<b>b) Könyv, szerkesztőként<sup>2</sup></b>	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	---	---
magyar nyelvű	---	0	---	---
<b>III. Könyvrészlet</b>	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
<b>IV. Konferenciaközlemény folyóiratban vagy konferenciakötetben</b>	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
<b>Közlemények összesen (I.-IV.)</b>	<u>2</u>	---	<u>2</u>	<u>2</u>
<b>Absztrakt<sup>3</sup></b>	<u>14</u>	---	<u>1</u>	<u>1</u>
<b>Kutatási adat</b>	0	---	0	0
<b>További tudományos művek<sup>4</sup></b>	<u>19</u>	---	0	0
<b>Összes tudományos közlemény</b>	<u>35</u>	---	<u>3</u>	<u>3</u>
<b>Hirsch index<sup>5</sup></b>	<u>1</u>	---	---	---

<b>Oktatási művek</b>	0	---	---	---
Felsőoktatási művek	0	---	---	---
Felsőoktatási tankönyv idegen nyelvű	---	0	0	0
Felsőoktatási tankönyv magyar nyelvű	---	0	0	0
Felsőoktatási tankönyv része idegen nyelven	---	0	0	0
Felsőoktatási tankönyv része magyar nyelven	---	0	0	0
Oktatási anyag	0	---	0	0
<b>Oltalmi formák</b>	0	---	0	0
<b>Alkotás</b>	0	---	0	0
<b>Ismeretterjesztő művek</b>	0	---	---	---
Folyóiratcikk	---	0	0	0
Könyvek	---	0	0	0
További ismeretterjesztő művek	---	0	0	0
<b>Közérdekű vagy nem besorolt művek<sup>6</sup></b>	0	---	0	0
<b>További közlemények<sup>7</sup></b>	0	---	0	0
<b>Egyéb szerzőség<sup>8</sup></b>	0	---	0	0
<b>Idézők szerkesztett művekre</b>	---	---	0	0
<b>Idézők disszertációban, egyéb típusban</b>	---	---	0	0
<b>Összes közlemény és összes idézőik</b>	<u>35</u>	---	<u>3</u>	<u>3</u>
Megjegyzések				
A táblázat számai hivatkozások is. A számra kattintva a program listázza azokat a műveket, amelyeket a cellában összeszámlált.				
--- : Nem kitölthető cella				
<sup>1</sup> A hivatkozások a disszertáció és egyéb típusú idézők nélkül számolva. A disszertáció és egyéb típusú idézők összesítve a táblázat végén található.				
<sup>2</sup> Szerkesztőként nem részesedik a könyv idézéséből				
<sup>3</sup> Csak a tudományos jellegű absztraktok.				

<p><sup>4</sup> Minden további még el nem számolt tudományos mű (kivéve alkotás vagy oltalmi forma), ahol a szerző: szerző, szerkesztő, kritikai vagy forráskiadás készítője szerzőségű.</p>
<p><sup>5</sup> A disszertációk és egyéb típusú idézők nélkül számolva. A sor értéke az "Összes tudományos közlemény" sor idézettségi adatait veszi alapul.</p>
<p><sup>6</sup> Minden Közérdekű, Nem besorolt jellegű közlemény, ahol a szerző nem egyéb szerzőségű szerző.</p>
<p><sup>7</sup> Ide értve minden olyan művet, mely a táblázat más, nevesített soraiban nem került összeszámlálásra.</p>
<p><sup>8</sup> Minden olyan egyéb szerzőségű mű, ahol a szerző nem: szerző, szerkesztő, kritikai vagy forráskiadás készítője szerzőségű.</p>