

# Normálszöveti optimalizálási paraméterek hatása tüdősztereotaxiás besugárzási tervek dóziseloszlására

GERDÁN MERCÉDESZ<sup>1</sup>, PÓCZA TAMÁS<sup>1</sup>, POLGÁR CSABA<sup>1,2</sup>, MAJOR TIBOR<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ, <sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Onkológiai Tanszék, Budapest

## Levelezési cím:

Gerdán Mercédesz, Országos Onkológiai Intézet,  
Sugárterápiás Központ, 1122 Budapest, Ráth György utca 7–9.  
Tel.: +36 1 224 8600, e-mail: merciagape@gmail.com

## Közlésre érkezett:

2020. február 8.

## Elfogadva:

2020. március 17.

Kisméretű tüdőtumorkok sztereotaxiás besugárzásának (SBRT) tervezésekor használhatjuk az Eclipse tervezőrendszer dózisesést definiáló Normal tissue objective (NTO) függvényét. Az NTO-nak öt változtatható paramétere van, ezért az optimális NTO megtalálása kihívást jelent. Tanulmányunk célja, hogy tüdő-SBRT-terveknél megvizsgáljuk a dóziseloszlás változásait az NTO bizonyos paramétereinek széles skálán történő változtatásakor. Vizsgálatunk során AAA és AXB számolási algoritmust használtunk. Tíz beteg tüdő-SBRT-terveit készítettük el az NTO prioritását és dózisesési paramétereit változtatva, így 600 AAA és 600 AXB tervet hoztunk létre. A tervek minőségét különféle metrikákkal jellemeztük, az AAA és az AXB tervek között szignifikáns volt a különbség. A metrikákból normálással és súlyozással összegfüggvényt alkottunk, melynek minimuma megadta a vizsgált paraméterpár optimális értékét. Az optimális NTO-t 500-as prioritás és 0,15 dózisesési paraméter esetén kaptuk. Tüdő-SBRT-tervezésnél az AXB algoritmus használatát tanácsoljuk, mert pontosabb, mint az AAA, és attól szignifikánsan különböző eredményt ad. Vizsgálatunk alapján javasoljuk az NTO klinikai alkalmazását. *Magy Onkol* 65:14–22, 2021

**Kulcsszavak:** tüdő, SBRT, dózisszámolási algoritmus, dózisesés, optimalizálási kritériumok

*In treatment planning of small-sized lung tumors treated with stereotactic body radiotherapy (SBRT) in Eclipse treatment planning system with the Normal tissue objective (NTO) tool sharp dose gradients beyond the target volume can be achieved. NTO has 5 variable parameters, so it is difficult to know which settings are optimal. The purpose of this study was to characterize the effects of changing NTO parameters on lung SBRT dose distributions. Ten lung SBRT cases were replanned using different NTO parameters. Dose calculation was performed using AAA and AXB algorithms as well. Differences between AAA and AXB plans were statistically significant. Plans were evaluated based on plan quality metrics. According to this analysis the fall-off of 0.15 and the priority of 500 have satisfied our institutional criteria best. Using NTO during planning is recommended in clinical practice.*

*Gerdán M, Pócza T, Polgár C, Major T. The effects of normal tissue objective parameters on lung stereotactic body radiotherapy dose distributions. *Magy Onkol* 65:14–22, 2021*

**Keywords:** lung, SBRT, dose calculation algorithm, dose gradient, optimization criteria

## BEVEZETÉS

A tüdőrák világviszonylatban az egyik leggyakoribb daganatos megbetegedés, mind előfordulásában, mind halálozási rátájában, az új megbetegedések száma pedig évről évre növekszik. Magyarország sajnos nemcsak Európában, hanem az egész világon első az incidencia és a mortalitás tekintetében is [1, 2]. A tüdőrák kezelésében a sebészeti beavatkozás mellett szerepet kaphat kemoterápia, sugárterápia és egyéb célzott terápiák. Ha a daganat sebészileg nem eltávolítható, akkor a műtét helyett alkalmazhatják a sugárkezelést, kellően kis méretű tumoroknál pedig a sztereotaxiás besugárzást.

Az extrakraniális sztereotaxiás besugárzás (SBRT: stereotactic body radiation therapy), mely az utóbbi évtizedben a tüdődaganatok esetében is általános kezeléssé vált, a korai stádiumú, jól körülhatárolt, kis kiterjedésű primer tüdődaganatok vagy kis, különálló tüdőáttétek nagy frakció-dózissal történő, nagy pontosságú kezelését jelenti. Elsősorban olyan korai (T1-2) primer, nyirokcsomó-negatív, nem kissejtes tüdődaganatoknál és tüdőmetasztázisoknál lehet a műtétet kiváltó szerepe, amikor a betegek koruk, általános állapotuk, egyéb kísérőbetegségeik miatt nem alkalmasak a műtetre vagy nem vállalják a műtétet, a tumor mérete pedig nem haladja meg az 5 centimétert. Ezek a betegek sok esetben szövettani vizsgálatra sem alkalmasak, de ha megfelelő méretű, radiomorfológiailag progrediáló, PET-pozitív daganatuk van, akkor szövettani verifikáció nélkül is kaphatnak tüdő-SBRT-kezelést. A nemzetközi ajánlások 48–60 Gy dózis leadását javasolják 3–8 frakcióban (Radiation Therapy Oncology Group, RTOG 0813). A tumor méretétől és elhelyezkedésétől függően különféle rizikóalapú frakcionálási sémák alkalmazhatók. A védendő szervektől távoli, kisméretű tumorok besugárzásánál nagyobb frakciódózisok megengedettek, mint a centrálisan vagy a bordakosár közelében elhelyezkedő nagyobb méretű daganatoknál. Mivel SBRT-kezeléseknél nagy frakciódózisokat használnak, kü-

lönösen fontos mind a céltér fogat pontos meghatározása a légzés során történő elmozdulások figyelembevételével [4DCT, ITV (internal target volume), légzéskapuzás], mind az egyes kezeléseknél a képkalkotás-vezérelt betegbeállítás (képzérelt sugárterápia, IGRT: image guided radiation therapy). A nagy dózisok leadásának célja, hogy a tumort 100 Gy-t meghaladó biológiai effektív dózissal (BED) lássák el [3, 4]. Tüdő-SBRT-vel magas lokális kontroll (a hároméves lokális kontroll 80–95% körüli) és alacsony toxicitás érhető el [5–8]. Napjainkra az intenzitásmodulált ívbesugárzás (IMAT: intensity-modulated arc therapy/VMAT: volumetric-modulated arc therapy) a tüdő-SBRT területén is előtérbe került a konformális és a hagyományos IMRT (intensity-modulated radiation therapy) technikával szemben a rövidebb kezelési idő, a védendő szervek kisebb terhelése és a konformálisabb dóziseloszlás miatt. A kezelési időt rövidíti, hogy a VMAT technikát a gyorsító kiegyenlítő szűrő nélküli (FFF: flattening-filter-free) módjával kombinálják [9]. A tüdő-SBRT kezelési terveknel meredek dózisesést kell elérni annak érdekében, hogy egy kis térfogat ablatív dózist kapjon, míg a környező ép szövetek dózisterhelése elfogadható legyen. A sugárterápiás tervezőrendszereknek (TPS: treatment planning system) kihívást jelent a dózis pontos meghatározása a kis sűrűségű tüdőszövet és a közel vízsűrűségű tumor közötti heterogén határfelületen. A tervezőrendszerek egyik fő jellemzője az általuk használt dózisszámolási algoritmus. A különféle algoritmusok másként veszik figyelembe a testben előforduló szöveti heterogenitásokat. A számolási algoritmusok ez alapján három csoportba sorolhatóak. Az első csoportba a „pencil beam”- (ceruzanyaláb-) szerű algoritmusok tartoznak, melyek nem veszik figyelembe a laterális szóródást. A második csoport konvolúciós/szuperpozíciós algoritmusai [10] modellalapúak, és heterogén közegben pontosabb eredményt adnak, mert számolnak a laterális energiátranzsport változásaival [11]. A harmadik csoport algoritmusai már (szemi-) Monte Carlo módszert használnak az elnyelt dózis meghatározására [12]. A sugárterápiás tervezésben a legpontosabb a teljesen Monte Carlo alapú algoritmus, de az időigényessége miatt jelenleg korlátozott a klinikai alkalmazhatósága [13]. Az Eclipse (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) tervezőrendszerben használható Anisotropic Analytical Algorithm (AAA) a második csoportba tartozik [14], a linearizált Boltzmann transzport egyenlet alapú Acuros XB (AXB) algoritmus pedig a harmadikba [15, 16]. Több tanulmány is összehasonlította a kétféle algoritmus számolási pontosságát, és a szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy az Acuros XB tüdődaganatok esetén pontosabb eredményt ad [17, 18].

A meredek dózisesés eléréséhez a tüdő-SBRT-kezelés tervezése során a PTV körül bizonyos távolságban koncentrikus gyűrűt, úgynevezett „ring”-et definiálunk, melyre a dózisoptimalizálás során külön feltételt adunk meg, így a dóziseloszlás izotróp lesz. Az Eclipse tervezőrendszer „ring”-ekhez némileg hasonló hatású eszköze a Normal Tissue Objective

### Rövidítések:

**AAA:** anizotróp analitikus dózisszámolási algoritmus (Anisotropic Analytical Algorithm), **AXB:** Acuros dózisszámolási algoritmus (Acuros XB), **BED:** biológiai effektív dózis (biological effective dose), **CI:** konformitási index (conformity index), **CN:** konformitási szám (conformity number), **FFF:** kiegyenlítő szűrő nélküli (flattening-filter-free), **GTV:** makroszkopikus daganattérfogat (gross tumor volume), **IGRT:** képzérelt sugárterápia (image-guided radiation therapy), **IMAT:** intenzitásmodulált ívbesugárzás (intensity-modulated arc therapy), **IMRT:** intenzitásmodulált sugárterápia (intensity-modulated radiation therapy), **ITV:** belső elmozdulásokat figyelembe vevő céltér fogat (internal target volume), **MU:** monitor egység (monitor unit), **NTO:** normálszöveti célfüggvény (normal tissue objective), **PO:** fotonoptimalizáló algoritmus (photon optimizer), **PTV:** tervezési céltér fogat (planning target volume), **RTOG:** Radiation Therapy Oncology Group, **SBRT:** sztereotaxiás test-sugárterápia (stereotactic body radiation therapy), **TPS:** sugárterápiás tervezőrendszer (treatment planning system), **VMAT:** térfogatmodulált ívbesugárzás (volumetric-modulated arc therapy)

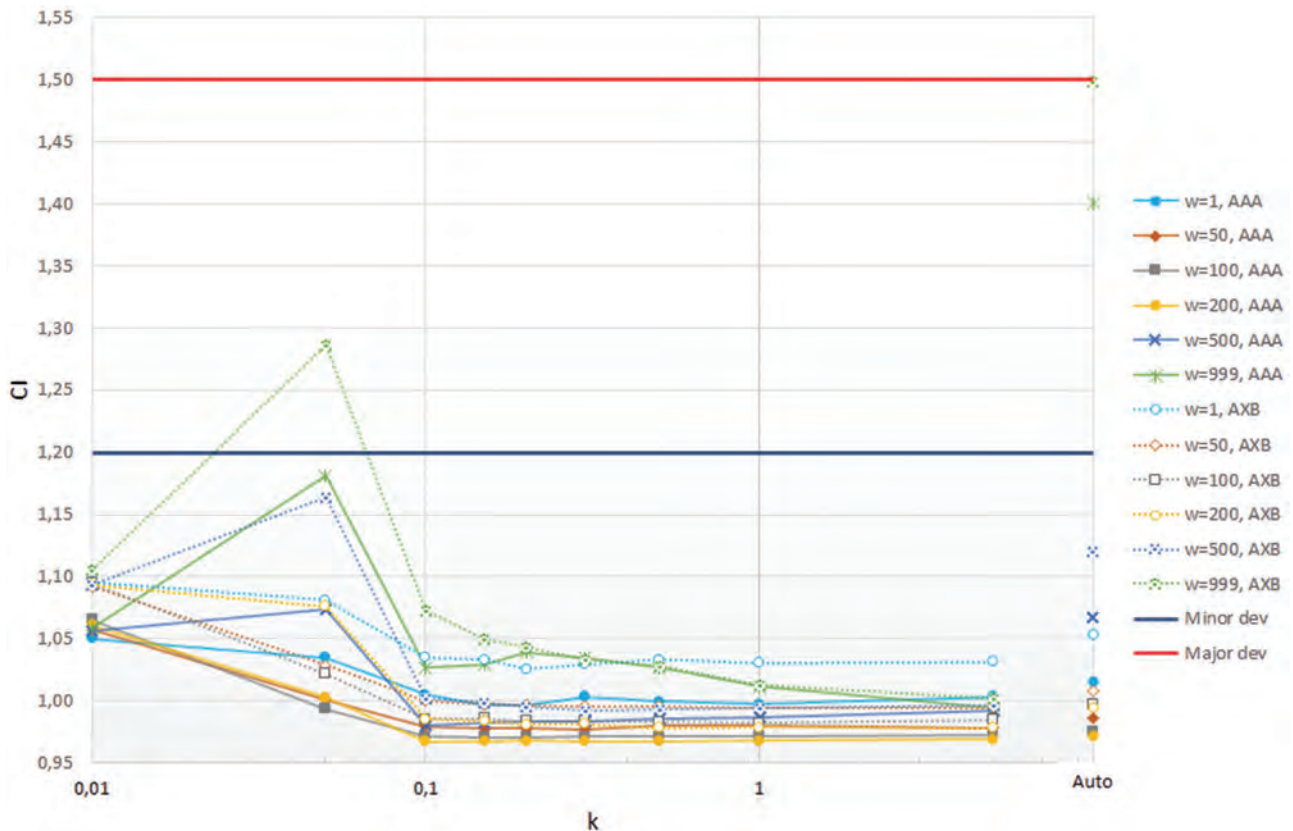
(NTO), melyet automata és manuális módban használhatunk. Az NTO a céltérfogaton kívüli dózisesést előíró függvény.

A szakirodalomban sajnos kevés támpontot kapunk e hasznos eszköz paramétereinek optimális beállításához, ezért a jelen tanulmányban azt tűztük ki célul, hogy tüdő-SBRT-terveknél megvizsgáljuk, hogy az NTO bizonyos paramétereit széles skálán változtatva, milyen változásokat tapasztalunk a dóziseloszlásban és a dózisgradiensben, és okoz-e számottevő különbséget, ha AAA vagy AXB algoritmust alkalmazunk.

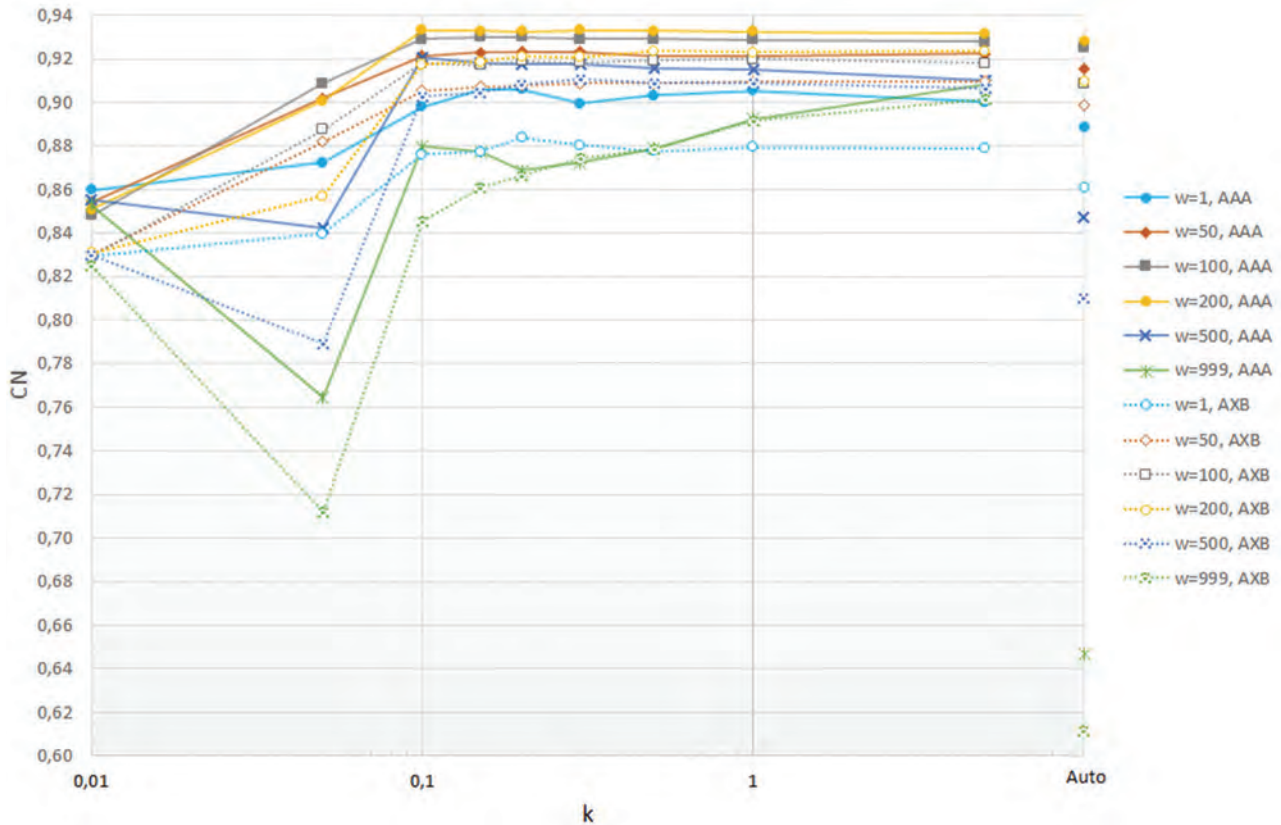
### ANYAG ÉS MÓDSZER

Az Országos Onkológiai Intézetben 2019-ben tüdő-SBRT-kezelést kapott betegek közül kiválasztottunk tízet. A betegek tumorának elhelyezkedés szerinti megoszlása teljesen vegyes volt, 3 a jobb felső, 2 a jobb középső, 1 a jobb alsó, 3 a bal felső és 1 a bal alsó lebenyben helyezkedett el. A tumormassza egyik esetben sem érintette sem a mediasztinomot, sem a bordakosarat, a GTV legalább 1 centiméterre volt a védendő szervektől. A frakcionálás a betegek többségénél 5×12 Gy, egy esetben 8×7,5 Gy, két esetben pedig 3×18 Gy volt. Az intézeti protokollnak megfelelően a kezelés előtt a betegekről hét-

fázisú, szabad légzéssel 4DCT készült (szükség esetén hasi kompresszióval a légzőmozgások mérséklése érdekében) 2 mm-es szeletvastagsággal. A sugárterápiás szakorvos a CT minden fázisán bekontúrozta a GTV-t (gross tumor volume, makroszkopikus céltérfogat), majd a GTV-k összesítésével megkaptuk az ITV-t (internal target volume, belső elmozdulásokat figyelembe vevő céltérfogat). Ezt 5 mm-es margóval minden irányban kiterjesztve létrehoztuk a PTV-t (planning target volume, tervezési céltérfogat). A betegek tervei 4 non-koplanáris korlátozott ívből, 6FFF energiával, VMAT technikával, Eclipse 13.7 tervezőrendszerrel készültek Millennium120 MLC-vel felszerelt True Beam lineáris gyorsítóra. Az optimalizálást PO (Photon Optimizer), a dózisszámolást pedig AAA és AXB (dose to medium: közegben elnyelt dózis) (13.7.16.) algoritmussal végeztük „jaw tracking” használatával. Az optimalizálási és a számolási algoritmusok térbeli felbontása 1,25 mm volt. A PTV előírt dózislefedettsége  $V_{100\%} = 95\%$ . A PTV mérete 6,06 és 29,53 cm<sup>3</sup> között változott, átlagos értéke 12,13 cm<sup>3</sup> volt. Ezeket a terveket terveztük újra a mezőparaméterek változtatlanul hagyásával, és az összehasonlíthatóság kedvéért egységes, 5×12 Gy dóziselőírást



1. ÁBRA. CI konformitási index 10 betegre számított átlagértékei a k dózisesési paraméter függvényében. AAA: folytonos vonalak, AXB: szaggatott vonalak. Kék egyenes: RTOG 0813 elfogadható eltérés, piros egyenes: RTOG 0813 nem elfogadható eltérés



2. ÁBRA. CN konformitási szám 10 betegre számított átlagértékei a k dózisesési paraméter függvényében. AAA: folytonos vonalak, AXB: szaggatott vonalak

alkalmaztunk. A betegek eredeti terveihez képest – melyekben az intézetben megszokott „ring”-et és védendő szervekre vonatkozó dózisoptimalizálási feltételeket használtunk – az újratervezésnél elhagytuk a „ring”-et és a kritikus szervek dóziselőírásait, és pusztán az Eclipse tervezőrendszer NTO opcióját alkalmaztuk a PTV-n kívül a dózis megszorítására. A kiválasztott betegeknél a védendő szervek aránylag távol voltak a PTV-től, vagyis a dózisterhelésük alacsonyan tartása nem igényelt jelentősebb erőfeszítést, tehát ezeknél a tervek-nél a minél nagyobb dózisgradiens elérése volt a cél. A kívánt dózisesést az NTO-val definiálhatjuk. A manuális NTO által előírt dózisesés (19):

$$f(x) = \begin{cases} f_0 e^{-k(x-x_{\text{start}})} + f_{\infty} (1 - e^{-k(x-x_{\text{start}})}), & \text{ha } x \geq x_{\text{start}} \\ f_0, & \text{ha } x < x_{\text{start}} \end{cases}$$

ahol  $x_{\text{start}}$  a PTV határától mért távolság, melyen belül egységes a dózis,  $f_0$  ez az egységes kezdő dózis,  $f_{\infty}$  a végdózis, az a legalacsonyabb dózis, melyre még hatással van a büntető függvény. Az  $f_{\infty}$  dózis PTV-től való távolságát a k dózisesési

paraméter („fall-off”) befolyásolja. A k értéke 0 és 10 (1/mm) között változhat, ami meghatározza az NTO-görbe meredekségét az egységes dózison kívül. Az NTO-hoz prioritásparám-tert is rendelünk, vagyis definiáljuk, hogy a tervezőrendszer az optimalizálás során mekkora súllyal, mekkora relatív fontossággal vegye figyelembe a többi optimalizálási feltétel mellett. A prioritás értéke 0-tól 1000-ig terjedhet. Az automata NTO működési mechanizmusa eltér a manuálisétól. Az automata NTO belső paramétereit használ, melyek dinamikusan változnak az iterációk során. Az automata NTO folyamatosan vizsgálja a PTV-től adott távolságokban lévő területeket, és ha előfordulnak magas dózisértékek, tehát olyan dózisek, melyek magasabbak, mint a PTV-től adott távolságban lévő pontok átlagdózsisa, akkor megpróbálja csökkenteni a dózist az adott területen (19).

Az eredeti terveket úgy terveztük újra, hogy az NTO öt paramétere közül a prioritást és a dózisesési paramétert változtattuk, a PTV-től való távolságot, a kezdő és a végdózsizt változatlanul hagytuk. Az NTO 1, 50, 100, 200, 500 és 999 prioritásértékeit a k 0,01, 0,05, 0,1, 0,15, 0,2, 0,3, 0,5, 1 és 5 értékeivel, valamint az automata NTO-val kombináltuk,

miközben a PTV-től való távolság ( $x_{\text{start}}$ ) 1 mm, a kezdő dózis ( $f_0$ ) 100%, a végdózis ( $f_{\infty}$ ) pedig 10% volt. Az állandó paramétereket úgy választottuk meg, hogy a PTV teljes dózist kapjon, de a magas dózis csak kis távolságra szóródjon ki a PTV körül, az alacsony dózisok pedig a lehető legkisebb térfogatot fedjék le. A PTV-re két feltételt adtunk:  $V_{100\%}=100\%$  (vagyis az előírt dózis a PTV 100%-át fedje le) 100-as prioritással, és  $D_{\text{max}}<140\%$  (vagyis a PTV maximális dózisa ne haladja meg az előírt dózis 140%-át) 50-es prioritással. A dózisszámolást AAA és AXB algoritmussal is elvégeztük, így összesen 1200 tervet kaptunk. A terveket úgy normalizáltuk, hogy az előírt dózis 100%-a lefedje a PTV térfogatának 95%-át. A tervek összehasonlításához, minőségük jellemzéséhez kigyűjtöttük a konformitási indexet (CI) [20], a konformitási számot (CN) [21], az előírt dózis 50%-át kapó térfogatnak és a PTV térfogatának arányát ( $R_{50\%}$ ), a PTV-től 2 cm-re lévő maximális dózis és az előírt dózis százalékos arányát ( $D_{2\text{cm}}$ ), a PTV maximális dózist ( $PTV_{\text{max}}$ ) és a tervek monitoregységeit (MU), ahol

$$CI = \frac{V_{\text{RI}}}{TV} \quad \text{és} \quad CN = \frac{TV_{\text{RI}}}{TV} \times \frac{TV_{\text{RI}}}{V_{\text{RI}}}$$

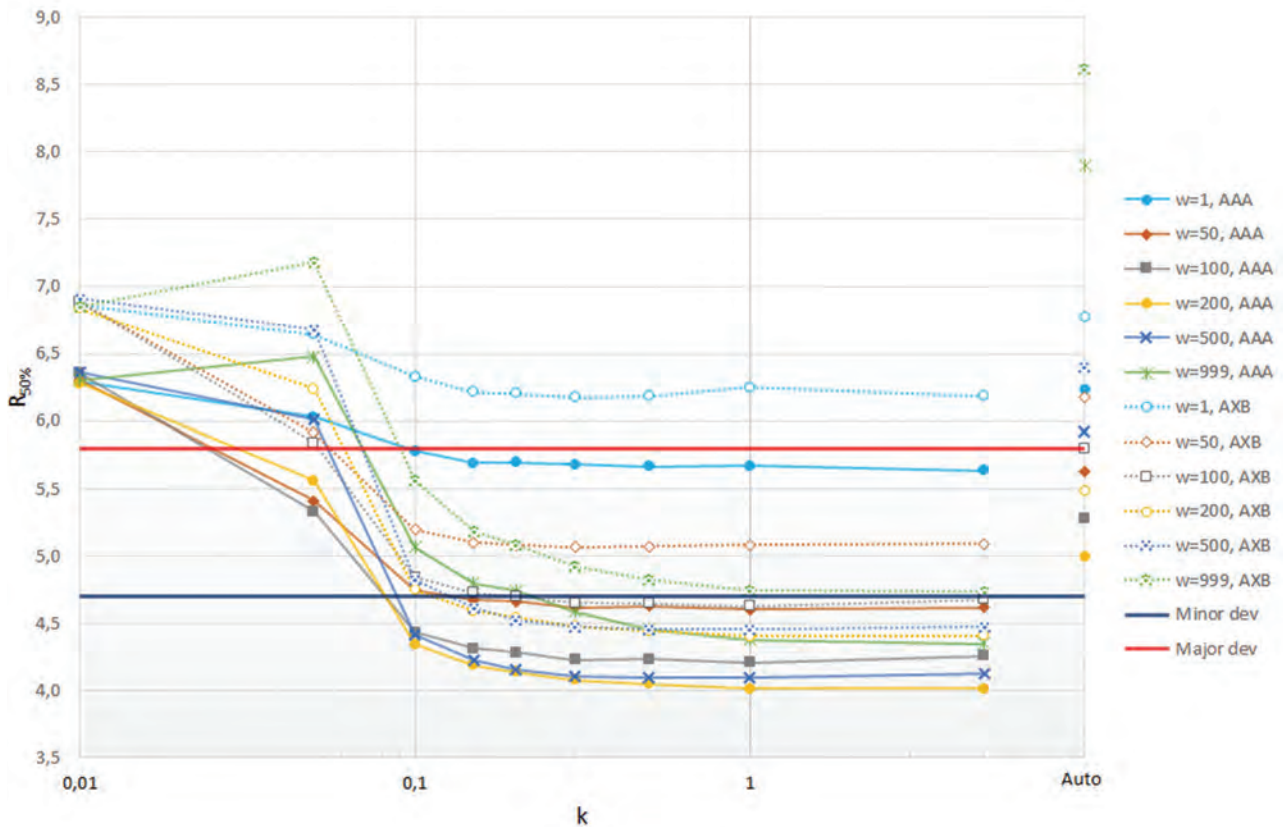
$V_{\text{RI}}$  a referencia-izodózisfelület (100%) által határolt térfogat,  $TV$  a céltérfogat nagysága,  $TV_{\text{RI}}$  a referencia-izodózisfelület (100%) által lefedett céltérfogat.

Az AAA és az AXB által számolt adatok összehasonlítását párosított Wilcoxon-tesztel végeztük.

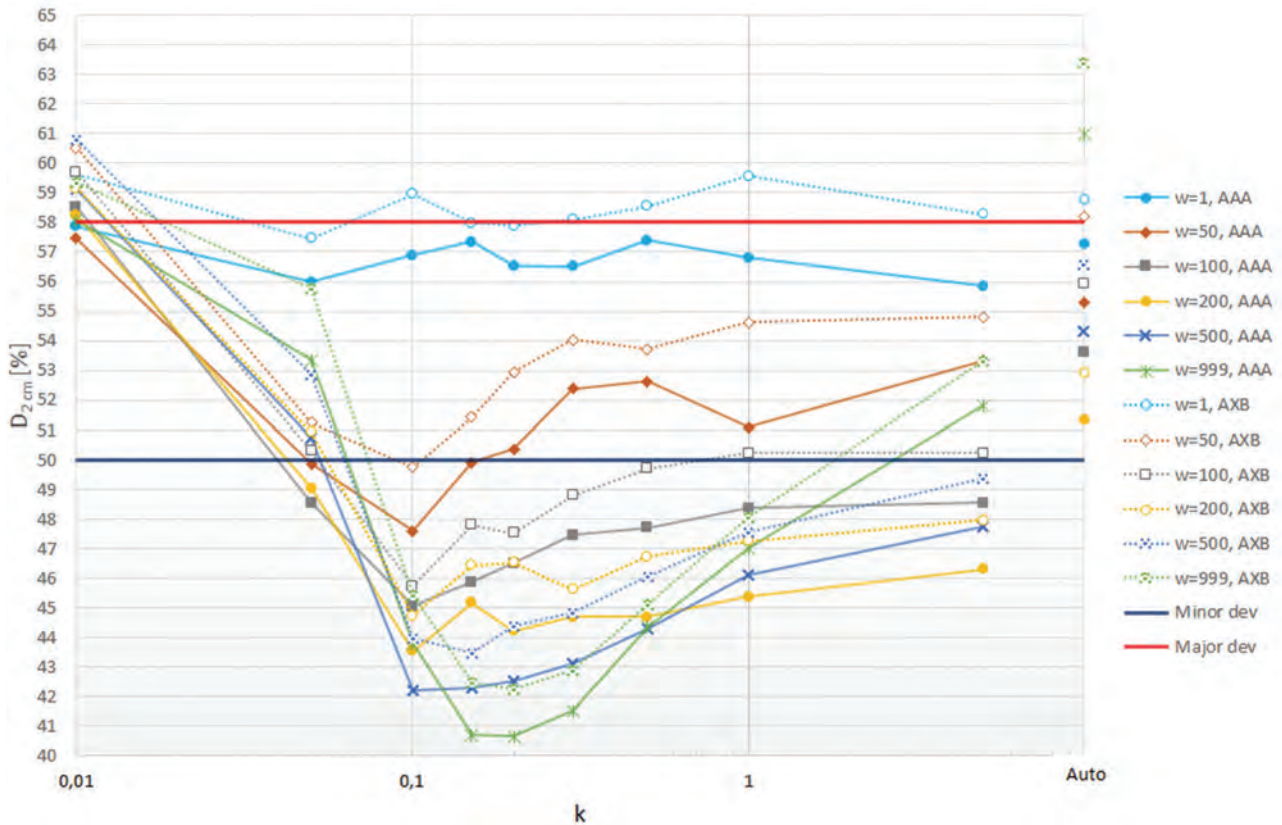
## EREDMÉNYEK

Minden metrika 10 betegre számított átlagértékeit ábrázoltuk az NTO paramétereinek ( $k$  és  $w$  prioritás) függvényében (1–6. ábra).

A CI átlagértékei (1. ábra) 0,97–1,40 (AAA) és 0,98–1,50 (AXB) között változnak (CI ideális értéke 1). Az RTOG 0813 által meghatározott nem elfogadható eltérést (major deviation),  $CI > 1,5$ , mindkét esetben csak az automata NTO mutat. A CN átlagértékei (2. ábra) 0,65–0,93 (AAA) és 0,61–0,92 (AXB) tartományba esnek (CN ideális értéke 1). Az  $R_{50\%}$  átlagértékei (3. ábra) 4,01–7,91 (AAA) és 4,40–8,61 (AXB) között változnak. Az automata NTO minden esetben mutat legalább elfogadható, de néhányszor nem elfogadható eltérést is az RTOG 0813 szerint (minor deviation:  $R_{50\%} > 4,7$ , major deviation:  $R_{50\%} > 5,8$ ). A  $D_{2\text{cm}}$  átlagértékei (4. ábra) 40,70–61,02% (AAA) és



**3. ÁBRA.**  $R_{50\%}$  10 betegre számított átlagértékei a  $k$  dózisesési paraméter függvényében. AAA: folytonos vonalak, AXB: szaggatott vonalak. Kék egyenes: RTOG 0813 elfogadható eltérés, piros egyenes: RTOG 0813 nem elfogadható eltérés



4. ÁBRA.  $D_{2cm}$  10 betegre számított átlagértékei a  $k$  dózisesési paraméter függvényében. AAA: folytonos vonalak, AXB: szaggatott vonalak. Kék egyenes: RTOG 0813 elfogadható eltérés, piros egyenes: RTOG 0813 nem elfogadható eltérés

42,27–63,36% (AXB) tartományba esnek. Az automata NTO itt szintén mindig mutat az RTOG előírásától való eltérést (minor deviation:  $D_{2cm} > 50\%$ , major deviation:  $D_{2cm} > 58\%$ ). A  $PTV_{max}$  átlagértékei (5. ábra) 123,21–185,94% (AAA) és 126,10–193,03% (AXB) között változnak. A 6. ábra a tervek cGy-re normált átlagos összes monitoregységeit mutatja. Ezek értékei 1,84–4,03 MU/cGy (AAA) és 1,92–4,08 MU/cGy (AXB) közé esnek.

Az AAA és az AXB algoritmus által számolt, metrikánkénti 600–600 adatot Wilcoxon-féle előjeles rangpróbával hasonlítottuk össze, és a különbség minden metrikára szignifikáns volt ( $p < 0,001$ ).

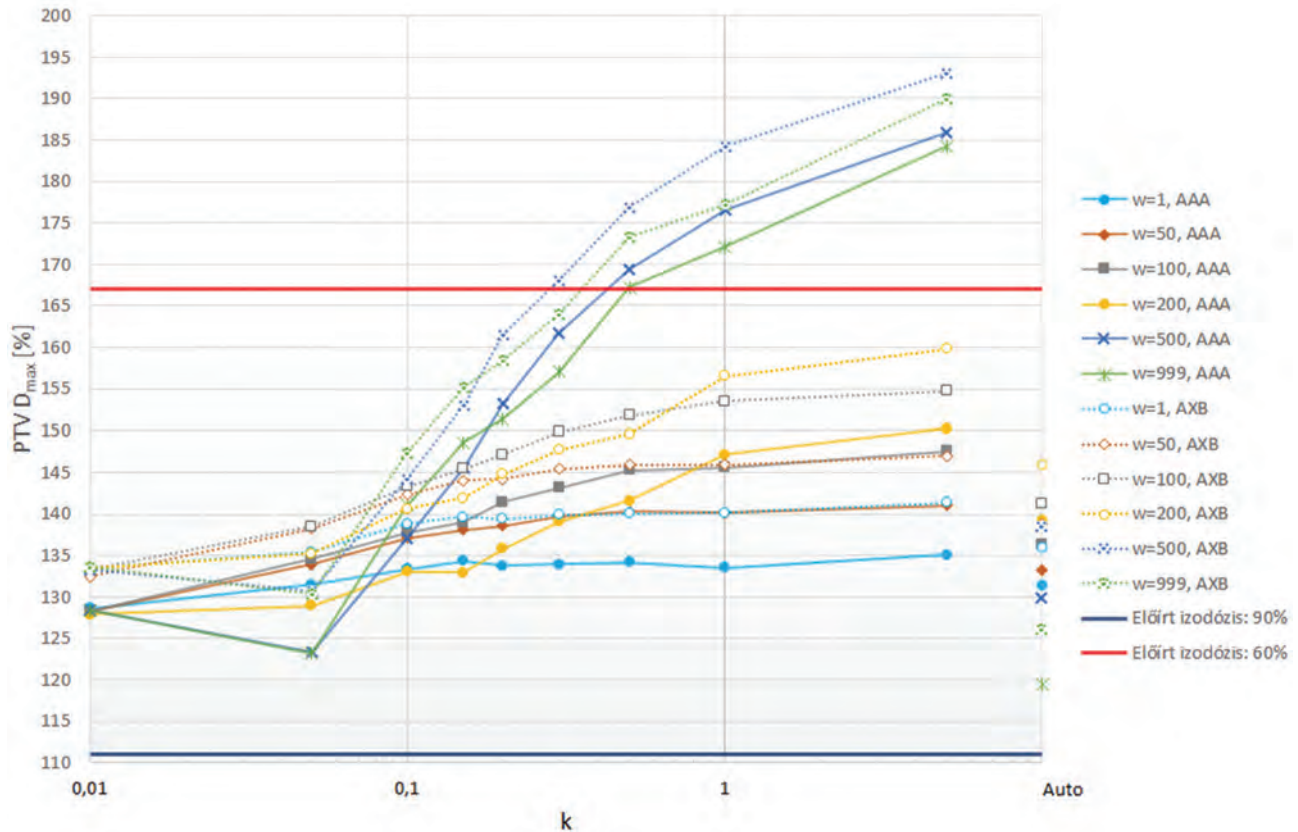
Az AAA és az AXB algoritmusra vonatkozó metrikák átlagait is rendre összehasonlítottuk: CI 1,01 vs. 1,03, CN 0,90 vs. 0,88,  $R_{50\%}$  5,02 vs. 5,49,  $D_{2cm}$  50,10% vs. 51,82%,  $PTV_{max}$  141,31% vs. 147,70% és a normált MU 3,23 1/cGy vs. 3,31 1/cGy. A CN kivételével az AXB algoritmus átlagosan magasabb értékeket ad, mint az AAA.

A grafikonok alapján nem állapítható meg egyetlen optimális NTO-prioritás –  $k$  paraméterpár, mely az összes metrika esetén alkalmazható lenne. Annak érdekében, hogy mégis ki

tudjuk választani a legkedvezőbb NTO-beállítást, az intézeti szempontok szerint rangsoroltuk és normáltuk a metrikákat, a normálás során eleve kizárva az RTOG 0813 által megadott nem elfogadható eltéréseket, majd a rangsornak megfelelően súlyoztuk a normált értékeket, végül megkerestük az összefüggvény minimumát. Az intézeti konszenzus alapján a metrikák csökkenő fontossági sorrendben: CN, ezért ennek adtuk a legnagyobb súlyt,  $R_{50\%}$  és  $D_{2cm}$  azonos súllyal,  $PTV_{max}$  és MU. A két konformitási érték közül azért választottuk a CN-t, mert kifejezőbb, azt vizsgálja, hogy a céltér fogat hányad részét láttuk el referenciadózissal, és a referenciadózisunk hányad része esik a céltér fogaton belülre. A normálás során minden metrika értékeihez egy 0 és 1 közé eső számot rendeltünk a következőképpen:

$$M_{norm} = \text{normált érték} = \frac{\text{érték-alsó határérték}}{\text{felső határtérték-alsó határérték}}$$

ahol az alsó határérték az optimális érték az adott metrikára (általában a kapott értékek minimuma, kivéve CN, ahol az értékek maximuma), a felső határérték pedig az RTOG 0813



5. ÁBRA. A PTV maximális dózísának 10 betegre számított átlagértékei a  $k$  dózisesési paraméter függvényében. AAA: folytonos vonalak, AXB: szaggatott vonalak. Kék egyenes: RTG 0813 által javasolt alsó határ, piros egyenes: RTG 0813 által javasolt felső határ

által megadott nem elfogadható eltérés (major deviation), ha létezik, ellenkező esetben pedig a legkevésbé optimális érték (általában az értékek maximuma, CN esetén minimuma). A normálás eredménye tehát egy 0 és 1 közé eső szám (a felső határértéknél nagyobb számokat kizártuk), minél kisebb, annál jobb a terv az adott paraméter szempontjából. A normált értékekből összegfüggvényt képeztünk:

$$\text{SUM} = \sum_{i=1}^n S_i M_{\text{norm},i}$$

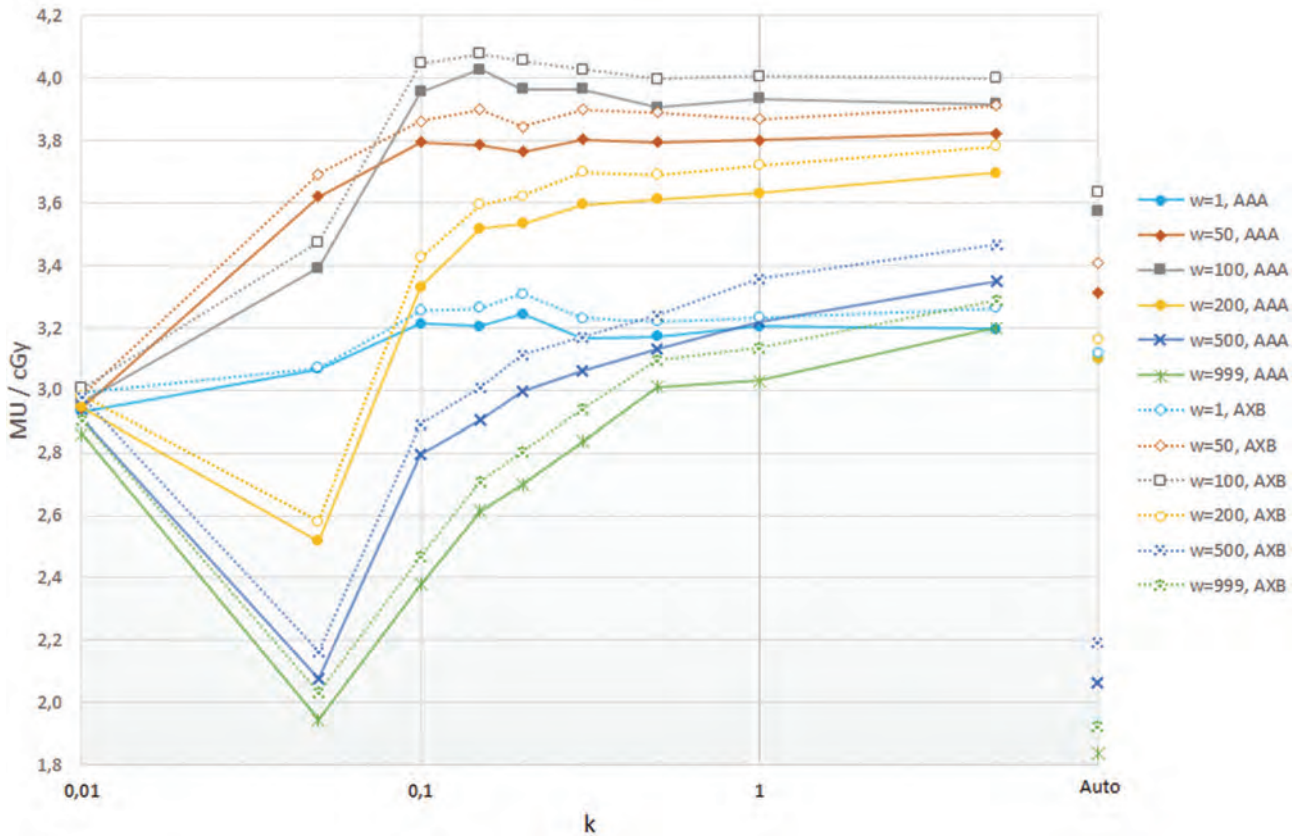
ahol  $S_i$  az adott metrikához a rangsor alapján rendelt súlyfaktor ( $S_{\text{CN}}=3$ ,  $S_{\text{D}_{2\text{cm}}}=S_{\text{R}_{50\%}}=2$ ,  $S_{\text{MU}}=1$ ,  $S_{\text{PTV}_{\text{max}}}=0$ , mert a  $\text{PTV}_{\text{max}}$  tüdő-SBRT-terveknél viszonylag széles intervallumban mozoghat, és az intervallumon belül nem feltétlenül jobb egy alacsonyabb vagy magasabb érték). Az összegfüggvény értékeit az egyes NTO-paraméterpárok függvényében színskálán megjelenítve (az optimális érték zöld) a 7. ábrán tüntettük fel.

Az ábrán látható, hogy AXB algoritmus esetén lényegesen több értéket kellett kizárnunk, mivel valamely metrikára nem elfogadható eltérést adtak. A Wilcoxon-féle előjeles rang-

próbával összehasonlítva a megmaradó, tehát az AAA és az AXB algoritmus által számolt, metrikánkénti 290-290 adatot, a különbség minden metrikára szignifikáns volt ( $p < 0,001$ ). A 7. ábra alapján az optimális tartományhoz 0,1 és 1 közötti  $k$  és 200-as és 500-as prioritásértékek tartoznak. Az összegfüggvény minimuma mindkét algoritmus esetén a  $k=0,15$ , prioritás=500 NTO paraméterpárra esik. A Wilcoxon-próbát az ehhez az optimális NTO-paraméterpárhoz tartozó tervekkel elvégezve, az AAA és az AXB algoritmus szignifikáns különbséget adott a  $\text{PTV}_{\text{max}}$  ( $p=0,005$ ),  $\text{MU}$  ( $p=0,007$ ) és  $\text{R}_{50\%}$  ( $p=0,005$ ) esetén, a  $\text{D}_{2\text{cm}}$  ( $p=0,185$ ),  $\text{CI}$  ( $p=0,314$ ) és  $\text{CN}$  ( $p=0,314$ ) különbsége pedig nem volt szignifikáns.

## MEGBESZÉLÉS

Az AAA és az AXB algoritmus összevetését többen is elvégezték már. Fogliata és mtsai megállapították, hogy az AXB lágyszövetben található céltérfogatra alacsonyabb, tüdőszövetben lévőre pedig magasabb átlagdózisokat ad, mint az AAA (17). Ez összhangban van azzal a megállapításunkkal, hogy az AXB algoritmus kedvezőtlenebb, vagyis az  $\text{R}_{50\%}$ -ra, a  $\text{D}_{2\text{cm}}$ -re és a  $\text{PTV}_{\text{max}}$ -ra átlagosan magasabb, a CN-re pedig



6. ÁBRA. A monitoregység 10 betegre számított átlagértékei a k dózisesési paraméter függvényében. AAA: folytonos vonalak, AXB: szaggatott vonalak

átlagosan alacsonyabb értékeket számol, mint az AAA. Rana és mtsai viszont úgy találták, hogy ennek pont az ellenkezője igaz az  $R_{50\%}$  és a  $D_{2cm}$  esetén [22]. Zhou és mtsai rámutatnak az eltérés okára, miszerint – velünk ellentétben – Rana és mtsai nem végeztek új optimalizálást az AXB algoritmus alkalmazása előtt, csak újraszámoltatták az AAA-val elkészített terveket, vagyis nem változtattak az MLC mintázaton, így kevésbé optimális tervek születtek [18].

Rana és mtsai mérésekkel igazolták, hogy az AAA által számolt dózisértékek nagyobb mértékben térnek el a mért értékektől, mint AXB esetén [22, 23]. Vizsgálatunkban az AAA és az AXB által számított dozimetriai paraméterek közötti eltérések szignifikánsak voltak, ez alapján javasolható az AXB algoritmus alkalmazása.

Bell és mtsai AAA algoritmust használva vizsgálták az NTO hatását a tüdő-SBRT dóziseloszlására, és úgy találták, hogy optimálisan beállított NTO-paraméterekkel „ring”-ek használata nélkül is az RTOG 0813 követelményeinek megfelelő és a „ring”-eket tartalmazó bonyolultabb tervekkel összemérhető minőségű terveket lehet létrehozni [24]. A mi eredményeinkhez hasonlóan arra jutottak, hogy 0,15 k és

500-as prioritás esetén tudják leginkább teljesíteni az intézeti kritériumokat.

Az 1–6. ábra alapján megállapítható, hogy az automata NTO kedvezőtlenebb (magasabb) CI,  $R_{50\%}$ ,  $D_{2cm}$  és (alacsonyabb) CN, bár kedvezőbb (alacsonyabb)  $PTV_{max}$  - és MU-értékeket eredményez, mint az azonos prioritású manuális tervek. Az automata NTO-val készülő tervek nagy részét ki is kellett zárunk. Így tüdő-SBRT-tervezéshez lehetőség szerint nem javasoljuk az automata NTO „ring”-ek nélküli használatát. Tapasztalataink alapján kellően kis tumorok esetén, az NTO prioritását megfelelően megválasztva, „ring”-ek használata nélkül is klinikailag elfogadható besugárzási tervek készíthetők.

A jelen kutatásban az NTO két paraméterét változtattuk, de a  $PTV$ -től való távolságot, a kezdő és a végdózist változatlanul hagytuk. További vizsgálatokat igényelne, hogy ha ezeket a paramétereket is máshogy választjuk meg, az milyen hatással lenne a dóziseloszlásra és a tervek minőségére. Azt is hasznos lenne vizsgálni, hogy a tumorméret, ebből következően a  $PTV$  térfogata, valamint a tumor elhelyezkedése befolyásolja-e az AAA és az AXB tervek közötti



AAA						
k	w=1	w=50	w=100	w=200	w=500	w=999
0,01						
0,05		3,7721	3,3505	3,3486		
0,1	4,8492	2,6401	1,9926	1,3874	1,2045	2,3481
0,15	4,7163	2,8039	1,9742	1,4934	1,0776	1,8293
0,2	4,6399	2,8323	1,9847	1,3347	1,0804	1,8923
0,3	4,6556	3,0337	2,0469	1,3418	1,1219	1,8400
0,5	4,7051	3,0932	2,0521	1,3264		
1	4,6395	2,8906	2,1183	1,3771		
5	4,5405	3,1646	2,1940	1,5282		
auto		4,3519	3,7830	2,9707		

AXB						
k	w=1	w=50	w=100	w=200	w=500	w=999
0,01						
0,05						
0,1		3,1631	2,1106	1,5701	1,4800	3,0844
0,15		3,2429	2,2354	1,6251	1,1455	2,1193
0,2		3,3766	2,1346	1,5550	1,1601	1,9388
0,3		3,5160	2,2166	1,3902		1,7819
0,5		3,4745	2,3076	1,4519		
1		3,5885	2,3389	1,4828		
5		3,6423	2,4299	1,5988		
auto				3,6171		

7. ÁBRA. A normált és súlyozott metrikák összegfüggvényének értékei a k dózisesési paraméter és a prioritás függvényében színskálával ábrázolva. Az összegfüggvény minimuma az optimális paraméterpár

különbséget. Érdemes lenne kiterjeszteni a kutatást a védendő szervek dózisterhelésére is, megvizsgálva, hogy van-e érdemi különbség az AAA és az AXB által számolt adatok között. Érdekes lenne a tervek dozimetriai verifikációjának

irányába is elmozdulni, és megnézni, hogy szigorúan megválasztott NTO-prioritás és dózisesési paraméter mellett mennyire moduláltak a tervek, és mennyire pontosan lehet azokat a lineáris gyorsítón leadni.

## IRODALOM

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 68:394–424, 2018
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* 103:356–387, 2018
- Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol* 2:594–100, 2007
- Guckenberger M, Wulf J, Mueller G, et al. Dose-response relationship for image-guided stereotactic body radiotherapy of pulmonary tumors: Relevance of 4D dose calculation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74:47–54, 2009
- Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 303:1070–1076, 2010
- Senthi S, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for central lung tumours: a systematic review. *Radiother Oncol* 106:276–282, 2013
- Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75:677–682, 2009
- Taremi M, Hope A, Dafele M, et al. Stereotactic body radiotherapy for medically inoperable lung cancer: prospective, single-center study of 108 consecutive patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82:967–973, 2012
- Navarria P, Ascolese AM, Mancosu P, et al. Volumetric modulated arc therapy with flattening filter free (FFF) beams for stereotactic body radiation therapy (SBRT) in patients with medically inoperable early stage non small cell lung cancer (NSCLC). *Radiother Oncol* 107:414–418, 2013
- Tillikainen L, Helminen H, Torsti T, et al. A 3D pencil-beam-based superposition algorithm for photon dose calculation in heterogeneous media. *Phys Med Biol* 53:3821–3839, 2008
- 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* 51:5785–5807, 2006
- Ojala JJ, Kapanen M. Quantification of dose differences between two versions of Acuros XB algorithm compared to Monte Carlo simulations – the effect on clinical patient treatment planning. *J Appl Clin Med Phys* 16:213–225, 2015
- Spezi E, Lewis G. An overview of Monte Carlo treatment planning for radiotherapy. *Radiat Prot Dosimetry* 131:123–129, 2008
- Sievinen J, Ulmer W, Kaissl W. AAA photon dose calculation model in Eclipse. Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, 2005 (RAD 7170B)
- Failla GA, Wareing T, Archambault Y, Thompson S. Acuros XB advanced dose calculation for the Eclipse treatment planning system. Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, 2015
- Vassiliev ON, Wareing TA, McGhee J, et al. Validation of a new grid-based Boltzmann equation solver for dose calculation in radiotherapy with photon beams. *Phys Med Biol* 55:581–598, 2010
- Fogliata A, Nicolini G, Clivio A, et al. Critical appraisal of Acuros XB and Anisotropic Analytic Algorithm dose calculation in advanced non-small-cell lung cancer treatments. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83:1587–1595, 2012
- Zhou C, Bennion N, Ma R, et al. A comprehensive dosimetric study on switching from a Type-B to a Type-C dose algorithm for modern lung SBRT. *Radiat Oncol* 12:80, 2017
- Eclipse photon and electron algorithms reference guide. P1020505-001-A. Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, 2017
- Feuvret L, Noël G, Mazeron JJ, Bey P. Conformity index: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:333–342, 2006
- Van't Riet A, Mak AC, Marinus A, et al. A conformation number to quantify the degree of conformality in brachytherapy and external beam irradiation: Application to the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37:731–736, 1997
- Rana S, Rogers K, Pokharel S, Cheng C. Evaluation of Acuros XB algorithm based on RTOG 0813 dosimetric criteria for SBRT lung treatment with RapidArc. *J Appl Clin Med Phys* 15:4474, 2014
- Rana S, Rogers K, Lee T, et al. Verification and dosimetric impact of Acuros XB algorithm for stereotactic body radiation therapy (SBRT) and RapidArc planning for non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients. *Int J Med Phys Clin Eng Radiat Oncol* 2:6–14, 2013
- Bell JP, Patel P, Higgins K, et al. Fine-tuning the normal tissue objective in eclipse for lung stereotactic body radiation therapy. *Med Dosim* 43:344–350, 2018