

DIPLOMAMUNKA

Sztereotaxiás sugársebészet dóziseloszlásainak összehasonlító értékelése ívbesugárzásoknál és microMLC-vel végzett konformális technikánál

Czermann Márton

Témavezető:

Dr. habil. Major Tibor Ph.D.
klinikai sugárfizikus
Országos Onkológiai Intézet

Tanszéki konzulens:

Dr. Pesznyák Csilla Ph.D.
egyetemi adjunktus
Nukleáris Technikai Intézet
Nukleáris Technika Tanszék

BME
2012

Önállósági nyilatkozat

Alulírott Czermann Márton kijelentem, hogy a diplomamunkát saját magam készítettem, és abban a megadott forrásokat használtam fel. Minden olyan szöveget, számítást és adatot, melyet más forrásból vettem át, a forrás egyértelmű megadásával megjelöltem.

Budapest, 2012. május 28.

.....
Czermann Márton

Tartalomjegyzék

1.	Bevezetés	1
2.	Sztereotaxiás sugársebészettel kapcsolatos alapfogalmak	3
2.1	Daganatos megbetegedések kezelése teleterápiával	3
2.2	A sztereotaxiás sugársebészet összehasonlítása egyéb teleterápiás kezelésekkel	4
3.	Sztereotaxiás kezelések az Országos Onkológiai Intézetben	6
3.1	Sztereotaxiás kezelési módszerek az OOI-ben	6
3.2	A kezelések sajátosságai, a Radionics XKnife tervezőrendszer bemutatása	8
3.3	A Pinnacle ³ tervezőrendszer bemutatása	10
4.	Célkitűzések	11
5.	A leadott kezelések terveinek elemzése	12
5.1	Általános adatok	12
5.2	Dóziskorlátok az agyban és környékén	12
5.3	A Radionics szoftver által meghatározható paraméterek	14
5.4	A kezelések adatainak elemzése	15
5.4.1	Hipotézisvizsgálat	15
5.4.2	Az adatok kiértékelése	16
5.4.3	Összefoglalás	18
6.	Tervek összehasonlító elemzése a Pinnacle ³ szoftverben	20
6.1	A gép konfigurálása	20
6.1.1	A koordináta-rendszerek ekvivalenciájának vizsgálata	20
6.1.2	Sztereotaxiás kollimátorok	21
6.1.3	MicroMLC	23
6.2	A betegek kiválasztása	24
6.3	A tervek elkészítése	25
6.4	A vizsgált paraméterek	27
6.5	Az eredmények ismertetése	29
6.5.1	TVR	30
6.5.2	Dózishomogenitás	30
6.5.3	Egyéb, tumorra jellemző paraméterek	31
6.5.4	Az ép szövet dózisterhelésének átlaga és szórása	32
6.5.5	Nagy dózisosokhoz tartozó paraméterek vizsgálata az ép szövet esetében	33
6.5.6	Kis dózisosokhoz tartozó paraméterek vizsgálata az ép szövet esetében	34
6.6	További vizsgálatok	36

6.7	A kapott eredmények összefoglalása.....	39
7.	Összefoglalás, kutatási lehetőségek a témakörben.....	40
8.	Köszönetnyilvánítás.....	42
9.	Irodalomjegyzék.....	43

1. Bevezetés

A daganatos megbetegedések egyik kezelési formája a teleterápia, ahol az ionizáló sugárzás forrása a testen kívül van, és a tumor kontrollja a sugárzás biológiai hatásán alapul. A kezeléseket általában több frakcióban adják le, és a szervmozgások, valamint a napi betegbeállítások pontatlansága miatt a daganat körül biztonsági zónát használnak, ami növeli a besugárzott térfogatot. Az agydaganatok kezelésénél azonban lehetőség van invazív keret felhelyezésére, mely a koponyacsonton mereven rögzül, nincsen szervmozdulás és a betegrögzítés milliméteres pontosságúvá válik, ami lehetővé teszi egyetlen, nagyobb dóziséű frakció használatát.

Az ún. sztereotaxiás sugársebészet lényege, hogy a beteg fejét invazív kerettel rögzítik a kezelő asztalhoz, vagy egy állványhoz, és a kezelést egyetlen frakcióban adják le úgy, hogy a céltérfogat nagy dózisterhelése mellett meredek dózisesés legyen a targeten kívül [1].

Az Országos Onkológiai Intézetben (a továbbiakban OOI) 1991 óta végeznek sztereotaxiás kezeléseket, jelenleg kétféle módszert használnak: az egyik kezelésnél kör alakú kollimátorokat alkalmaznak, és a sugárforrás több ív mentén mozog az izocentrum körül. Így a sugárnyalábok közös része a kollimátor méretének megfelelő átmérőjű gömb lesz.

A másik módszer jobban alkalmazkodik az irreguláris tumorok alakjához: több állómezővel, sokleveles kollimátorral oldja meg a céltérfogat besugárzását. Mivel az agydaganatok esetében a céltérfogat rendszerint sokkal kisebb méretű, mint a test többi részén, itt kisebb szélességű lemezeket alkalmaznak. A teleterápiában a 0,5-1 cm szélességű lemezek az elterjedtek, míg az agydaganatok kezelése során alkalmazott MicroMLC lemezei 0,25 – 0,3 cm szélességűek. A két módszer közül a forgóíves technikát alkalmazzák gyakrabban az OOI-ben.

Diplomamunkám célja az, hogy ezt a két kezelési módszert dozimetriai szempontból összehasonlítsam. Ehhez először megvizsgáltam a korábbi kezelési terveket, megnéztem, hogy a tervezőrendszer milyen paramétereket számol ki, és ez alapján próbáltam megállapítani olyan kritériumokat, amik alapján el lehet dönteni, hogy melyik módszert érdemes alkalmazni.

A munka második felében elkészítettem 12 beteg esetére egy forgóíves és négy állómezős, MLC-vel (Multileaf Collimator, sokleveles kollimátor) készült tervet, és ezeket hasonlítottam össze. Az elemzéshez a Pinnacle 8.0m (Philips, Hollandia) tervezőrendszert használtam.

Munkám második fejezetében részletesebben írtam a teleterápiás kezelésekkal kapcsolatos alapfogalmakról, illetve a sztereotaxiás sugársebészet és a hagyományos teleterápiás kezelések közötti eltérésekről, majd a harmadik fejezetben az OOI-ben végzett kezelések sajátosságait mutatom be. Ez alapján pontosítottam a célkitűzéseket a negyedik részben. Az ötödik fejezetben a korábbi kezelések adatainak elemzését végeztem el, a hatodik fejezetben pedig a kiválasztott 12 betegre készült különböző terveket hasonlítottam össze.

2. Sztereotaxiás sugársebészettel kapcsolatos alapfogalmak

2.1 Daganatos megbetegedések kezelése teleterápiával

A radioaktív sugárzások az élő sejtekben is ionokat és szabad gyököket hoznak létre, ezzel megváltoztatják a sejtek számára fontos molekulák (elsősorban a DNS) szerkezetét. Ez a sejt elpusztulását okozhatja. A sugárterápiás kezelés is erre a sejtkárosító hatásra épít.

A sejtkárosító hatás mértéke több dologtól függ: a sugárzás típusától, az egységnyi tömegben elnyelt energiától és az adott sejt sugárérzékenységétől (ez is függhet a bejövő sugárzás típusától és energiájától). Ezen kívül fontos szempont, hogy a sugárkezelést hány frakcióban, milyen gyakorisággal és milyen frakciódózissal adják le. Kevesebb frakció esetén már kisebb elnyelt dózissal is ugyanakkora biológiai hatása lehet. [2]

A teleterápiában a leggyakrabban foton- és elektronnyalábokat alkalmaznak, ritkábban proton- és nehézion forrást. Az OOI-ben a sztereotaxiás kezeléseket minden esetben 6MV maximális energiájú fékezési röntgensugárzással végzik.

Az egységnyi tömegben elnyelt energia az *elnyelt dózis*, röviden dózis:

$$D = \frac{dE}{dm}, [D] = \frac{J}{kg} = Gy(Gray) \quad (1)$$

A teleterápiás tervek készítésénél arra kell törekedni, hogy a tumor az előírt dózist megkapja, miközben a védendő szervekre engedélyezhető dózis-előírásokat nem lépjük túl. [3]

Az osztódó sejtek általában érzékenyebbek a sugárzásra, ezért a sugárzás jobban károsítja a tumoros sejteket, de a besugárzásoknál az egészséges szövet is károsodik. A betegrögzítés pontatlansága mellett ez is az oka annak, hogy a kezeléseket általában több frakcióban adják le, így az ép szövet jobban regenerálódik. [4]

A frakcionált kezelés alkalmazásának egy harmadik oka is van: a nagyméretű tumorok esetében gyakran előfordul, hogy a daganat belseje nem jut elég vérhez (ennek oka egyrészt az, hogy az angiogenezis lassabb, mint a tumor fejlődése, másrészt a növekvő daganat összenyomhatja az őt tápláló ereket is), ezért ez a terület nem osztódik, így jóval kevésbé sugárérzékeny, mint az aktív daganatos sejtek.

2.2 A sztereotaxiás sugársebészet összehasonlítása egyéb teleterápiás kezelésekkel

A sztereotaxiás sugársebészet célja a kóros, vagy normális sejteket tartalmazó meghatározott céltérfogat teljes és pontos megsemmisítése egyszeri, nagy dózisú sugárkezeléssel, a környező szövetek jelentős károsítása nélkül [5]. A sztereotaxiás sugársebészet alapjait Lars Leksell és Borje Larsson fejlesztette ki az uppsalai egyetemen 1951-ben [6]. Több, különböző irányból érkező röntgen fotonnyalábok alkalmazásával kezelték kis méretű agyúri elváltozásokat a környező szövetek jelentős károsodása nélkül, módszerüknek a „sugárkés” nevet adták [7]. Az 1968-ban a szintén Leksell által tervezett gamma-kés újabb áttörést hozott a sztereotaxiás kezelések terén: az eszköz 201 rögzített kobalt sugárforrást (Co-60) tartalmazott, melyek rendkívül pontosan fókuszáltak az izocentrumra. A sugárnyalábok nagy száma miatt a környező szövet sugárterhelése kisebb volt, mint a „sugárkés” esetében. Az 1980-as évek végétől Európában, majd 1991-ben Magyarországon is bevezették a hagyományos gyorsítók alkalmazását sztereotaxiás kezelésekre. A módszer hátránya a gamma-késsel szemben a nagyobb pontatlanság (napjainkban azonban már a hagyományos gyorsítók is pontosabbak, mint korábban), előnye viszont, hogy a gyorsítók az összes nagyobb sugárkezelő központban megtalálhatók, így kisebb ráfordítással lehet bevezetni a sztereotaxiás sugársebészet alkalmazását, mint ha egy csak erre a célra használható eszközt vennének.

A sztereotaxiás kezelések több szempontból különböznek a hagyományos teleterápiás kezeléstől. Az általános teleterápiás kezeléseknél a betegrögzítés sokszor pontatlan és a beteg belső szervei egymáshoz képest is elmozdulhatnak. Ezzel szemben a koponyaűrben lévő kisebb vagy nagyobb elváltozás a koponyacsonthoz képest nem mozdul el. A csontba fűrt rögzítő keret (sztereotaxiás keret) segítségével a betegrögzítés is milliméter pontossággal megtehető, így a tumor helyzete is ilyen pontossággal lokalizálható. Ennek köszönhetően a céltérfogat (PTV, Planning Target Volume) szinte pontosan megegyezik a tumor térfogatával, az ajánlott biztonsági margó 1 mm [7].

Az előző fejezetben írtam arról, hogy nagy méretű tumorok esetében azért is célszerű több frakció alkalmazása, mert a tumor belseje a rossz vérellátás miatt kevésbé sugárérzékeny, ezért a daganatot csak több lépésben érdemes kezelni. Ez a veszély a kis méretű tumoroknál nem áll fenn, így ez sem indokolja a több frakció alkalmazását. Az ép szövet károsodását pedig a meredek dóziseséssel próbálják meg elkerülni a céltérfogat határánál. A sztereotaxiás sugársebészetnél a kezelést egy frakcióban adják le, ezért hívják sugársebészetnek. A módszer előnye a hagyományos sebészethez képest, hogy csak minimálisan invazív (a keret a

koponyacsont külső tömör lemezében rögzül), mely az agy esetében különösen fontos tényező. A vonatkozó szakirodalom szerint a 3,5 cm átmérő alatti áttétek, különösen, ha primer melanomából vagy veserákból származnak, a sugársebészet abszolút indikációját képezik [7].

További eltérés, hogy a tervezési algoritmus is lényegesen egyszerűbb lehet: az agyszövet sugárelnyelődés szempontjából nagyjából homogénnek tekinthető, és jelentősebb szóródással sem kell számolni, ennél fogva alkalmazható a hagyományostól eltérő, egyszerűbb számolási algoritmust használó tervezőrendszer. Az OOI-ben ben a Radionics XKnife RT 4.0.1. rendszert alkalmazzák, de a hagyományos kezelési tervek készítésére használt Pinnacle³ rendszernek is van külön sztereotaxiás modulja.

Az OOI-ben kizárólag 6 MV-os fotonnyalábot alkalmaznak a kezelésre (nagyobb energiájú nyaláb nem szükséges a kis fejtátmérő miatt, csak növelné a dózisterhelést), de a világon használnak még elektron-és protonnyalábokat is, ezeket főleg felszín közelében lévő daganatok esetében alkalmazzák [8].

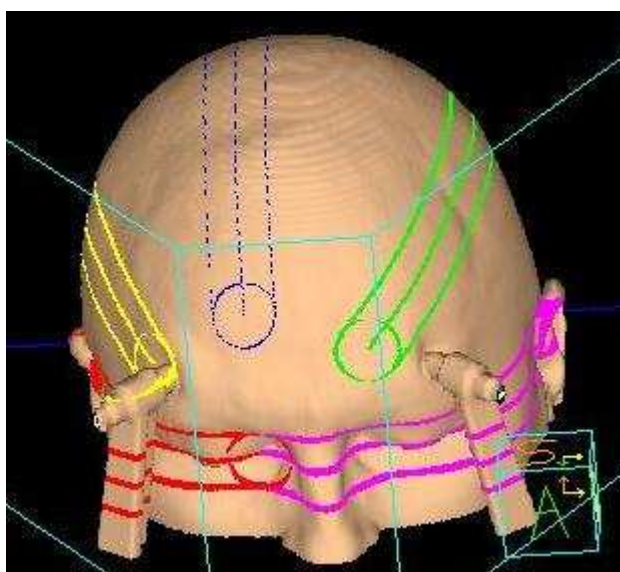
A robottechnológia alkalmazásával működő CyberKnife rendszer esetleges jövőbeli elterjedése a sztereotaxiás sugársebészetet is átformálná: a minimal-invazív keretre sem lenne szükség, mivel a valós idejű képalkotás segítségével és a robotkar megfelelő mozgatásával követni lehet a fej kisebb elmozdulásait. A modern, képalkotás vezérelt lineáris gyorsítókkal szintén végezhető invazív keret nélküli stereotaxiás kezelés, továbbá a sztereotaxiás sugársebészetet alkalmazni lehet extracranialis daganatok kezelésére is [9].

3. Sztereotaxiás kezelések az Országos Onkológiai Intézetben

3.1 Sztereotaxiás kezelési módszerek az OOI-ben

Az első ilyen kezelést Magyarországon az OOI-ben végezték 2001. július 1-jén a Neptun 10p gyorsítón [1]. Jelenleg kétféle gyorsítón két különböző módszerrel végezhetik a beavatkozásokat.

A Mevatron készüléken ívbesugárással történik a beavatkozás (1. ábra). A gyorsító gantry-je több (rendszerint négy) ív mentén mozog, így egy adott irányból alacsony a dózisterhelés, az ép szövetet így védik.



1. ábra: A forgóíves besugárási technika.

A sugárforrás egy pont körül forog különböző, non-koplanáris ívek mentén

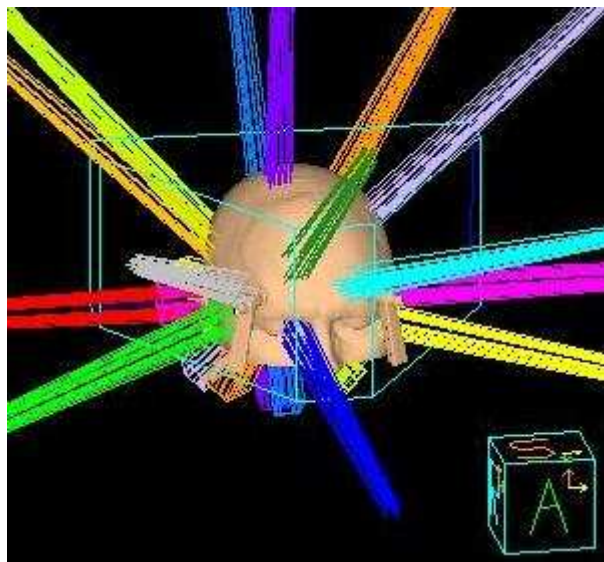
Az 1. ábrán látható a sztereotaxiás keret rögzítése a koponyacsontozhoz.

Az a térfogatrész, ahol mindig áthalad a nyaláb, közelítőleg egy gömb, melynek átmérője megegyezik a kollimátor átmérőjével. A gömb határán valóban meredek dózisesés tapasztalható, a gömb mérete a tumor mérethez igazítható (megfelelő nagyságú kollimátort választva) a 0,4 cm-3,5 cm tartományban. Fontos azonban, hogy a tumor alakjához ez az eljárás nem tud alkalmazkodni, az izodózis-görbék a tumor pontos alakjától függetlenek. Az OOI-ben az alábbi négy nyalábot alkalmazzák (1. táblázat):

Nyaláb	Asztal szöge	Gantry szöge
1	0°	270°-90°
2	45°	30°-130°
3	90°	30°-130°
4	-45°	230°-330°

1. táblázat: a forgóíves besugárzás nyalábjainak jellemző adatai az OOI-ben

Az Intézetben alkalmazható másik technika a Siemens ModuLeaf microMLC-vel (0,25 cm szélességű lemezekből álló sokleveles kollimátor) történő kezelés (2. ábra), ezt a Primus II gyorsítón végzik. A MicroMLC nagyobb méretű tumorokra is alkalmazható, és jobban alkalmazkodik a tumor alakjához. Hátránya, hogy állómezőkből épül fel a kezelés, így a nyaláb útjába eső ép szövetek nagyobb terhelést kapnak. Ezt a hatást csökkenteni lehet több nyaláb alkalmazásával, ekkor nagyobb terület lesz ugyan érintett a besugárzásban, de kisebb terheléssel.



2. ábra: MLC-s terv, 14 állómezőből álló nyalákkal

Azt feltételezhetjük, hogy szabályos, gömb alakhoz közelítő tumor esetén a forgóíves technika vezet jobb eredményre, mivel az ép szövet gömbből kilógó részén előnyösebb a dóziseloszlás, míg szabálytalan alakú céltérfogat esetén a tumor alakjához jobban igazodó microMLC-vel végzett technika tűnhet célravezetőnek.

Az OOI-ben kétféle protokollt is kidolgoztak a microMLC-vel történő kezelésre, ezek jellemző adatait a 2. és a 3. táblázat tartalmazza.

Nyaláb	Asztal szöge	Gantry szöge
1	0°	-60°
2	0°	0°
3	0°	60°
4	45°	90°
5	45°	45°
6	90°	60°
7	-45°	-90°
8	-45°	-45°

2. táblázat: az OOI 8 állómezőből álló kezelési protokollja

Nyaláb	Asztal szöge	Gantry szöge
1	0°	-75°
2	0°	-50°
3	0°	-25°
4	0°	0°
5	0°	25°
6	0°	50°
7	0°	75°
8	45°	45°
9	45°	90°
10	90°	35°
11	90°	70°
12	-45°	-45°
13	-45°	-90°

3. táblázat: az OOI 13 állómezős kezelési protokollja

3.2 A kezelések sajátosságai, a Radionics XKnife tervezőrendszer bemutatása

Az OOI-ben a kétféle kezelés két különböző gyorsítón történik: míg a forgóíves technikát a Mevatron gyorsítón végzik, a microMLC-vel történő kezeléseket a Primus II-ben. Ezeket a gyorsítókat más teleterápiás célokra is használják. A Mevatron készüléknél ezek a kezelések délután 3 és 5 óra között rendszerint véget érnek, ellenben a Primus II gyorsítón csak este 8-9 után nyílna lehetőség a sztereotaxiás kezelésre szorult betegek besugárzására. Ez mind a betegeknek, mind az orvosoknak kényelmetlenséget okozna (a betegek a CT-felvétel készítése és a kezelés között végig hordják az invazív keretet), így amikor csak lehet, a forgóíves technikát alkalmazzák. Tehát sokszor nem az a kérdés, hogy a két lehetséges módszer közül melyik az előnyösebb, hanem az, hogy van-e akadálya a forgóíves technika alkalmazásának.

További sajátossága a kezeléseknél, hogy a kezelési tervek a megszokottnál lényegesen gyorsabban készülnek el. Míg egy hagyományos teleterápiás kezelésnél rendszerint több nap

telik el a tervezés alapját szolgáló CT-felvétel készítése és a terv befejezése között, itt a beteg kora délután bejön, felteszik a keretet, majd a CT-felvétel elkészülése után 1-2 órával már zajlik a kezelés. Ennek köszönhetően nincs lehetőség mindig több tervet elkészíteni és sok szempontból összehasonlítani őket. Ezért célszerű olyan kritériumokat találni a diplomamunkám során, melyek könnyen ellenőrizhetők, és amik alapján el lehet dönteni, hogy érdemes-e elkészíteni a microMLC-s tervet is, vagy használható a forgóíves technika.

A kritériumok felállításában nincs lehetőség tetszőleges paraméterek vizsgálatára, figyelembe kell vennünk a tervezésre használt Radionics rendszer sajátosságait. Ezt a rendszert kifejezetten sztereotaxiás kezelési tervek készítésére fejlesztették, erre kiválóan alkalmas, viszont kevés paramétert lehet vizsgálni a tervekkel kapcsolatban. Az alábbi paramétereket lehet meghatározni:

$$PITV(D)=V(D)/LV \quad (2)$$

ahol $V(D)$ az adott dózisonál többet kapó térfogat, LV (Lesion Volume) pedig a tumorméret.

$$TVR(D)=V(D)/LV(D) \quad (3)$$

ahol $LV(D)$ a tumor adott dózisonál többet kapott részének térfogata [10]. Több szakirodalmi adat szerint (pl. [11], [12]) a fenti két paraméter nem dóziszfüggő, csak az előírt dózison vonatkozik (a $PITV=Prescription\ Isodose/Total\ Volume$ névből is erre lehet következtetni), illetve a TVR értékére is eltérő definíciókat találni, de a továbbiakban ezt használom.

A Radionics rendszerrel ezen kívül a kontúrozott részen belüli maximális és minimális dózist lehet meghatározni, illetve a céltérfogat térfogatát. Lehetőség van a dózis-térfogat hisztogram (DVH) ábrázolására is, de az ábra kevésbé részletes, mint a Pinnacle³ rendszerben.

A célszoftver előnye, hogy előre elkészített sugármeneteket gyorsan importálhatunk, ezért készül az 1., 2. és 3. táblázatnak megfelelő irányok szerint az összes terv. A forgóíves technikánál a kollimátorméretet kell csak a terv importálása után beállítani, míg a microMLC-vel az alkalmazott margó nagyságát. A forgóíves besugárzás súlyozása olyan, hogy a leadott dózis arányos a gantry mozgásának szögével (vagyis a dózisteljesítmény állandó), az állómezők pedig egyforma súlyúak.

Ezek alapján nem érdemes tehát a tervek összehasonlító elemzésénél mindig különböző állómezőket alkalmazni, hiszen a későbbi tervezést is ugyanúgy mintatervek alapján készítik el. Ezért az eddig ismertetett három protokoll szerinti sugármezőket hasonlítom össze (forgóíves technika, illetve 8- és 13-mezős MLC-vel történő kezelés), valamint egy új

mintatervet is készíték, mely 14 nyalábból áll, és azok egyenletesebben oszlanak el az izocentrum körüli felső térfélben. A 2. ábra is ezt az elrendezést mutatja.

3.3 A Pinnacle³ tervezőrendszer bemutatása

Az OOI-ben a kezelési tervek döntő többségét a Philips Pinnacle³ rendszerrel készítik el. Ez egy univerzális tervezőrendszer, előnye, hogy több gépen is használható, így könnyen hozzáférhető, valamint a sokféle alkalmazási terület miatt sokkal több paramétert lehet vizsgálni benne, mint a Radionics XKnife rendszerben. Lehetőség van a dózis-térfogat hisztogramok elemzésére táblázatos formában, sokkal részletesebben, ezért ez a tervezőrendszer alkalmasabb a tervek összehasonlítására, mint a Radionics XKnife. Ahhoz azonban, hogy ezzel a szoftverrel is lehessen tervezni, be kellett adni a megfelelő mérési adatokat a Pinnacle rendszerébe, hogy az alapján a program fel tudja állítani a modellt, aminek segítségével később a dóziseloszlást számolja.

Összefoglalva tehát a Pinnacle tervezőrendszer a hozzáférhetősége és az univerzalitása miatt jobban alkalmazható különböző tervek összehasonlítására, mint a Radionics rendszer, ezért az összehasonlítást érdemes ott végezni. A Radionics XKnife pedig alkalmasabb a kész sugárirányok gyors importálása miatt a hatékony sztereotaxiás tervezésre, ezért a továbbiakban is ott érdemes elkészíteni a klinikai besugárzási terveket.

4. Célkitűzések

A 3. fejezetben leírtak alapján a következő célokat tűztem ki:

- A Radionics XKnife rendszerrel készített kezelési tervek elemzése: az onnan nyerhető adatok összehasonlítása, konzekvenciák levonása arra vonatkozóan, hogy mikor lesz túl nagy az ép szövet dózisterhelése forgóíves besugárzás esetén. Fontos, hogy egyszerű kritériumokat fogalmazzak meg, amit könnyen lehet ellenőrizni.
- Mérési adatok importálása a Pinnacle³ rendszerbe: be kell táplálni a kör alakú kollimátorokkal és a microMLC-vel végzett mérések adatait a tervezőrendszerbe, hogy a modell felállításához szükséges paramétereket ki tudja számítani a program.
- Különböző tervek elkészítése a Pinnacle³ rendszerben: mindenképpen érdemes meghatározott irányú nyalábokat alkalmazni minden esetben, mivel a Radionics rendszerben is meghatározott irányú sugármezőket importálnak a tervezésnél. Új protokollt is fel lehet állítani új nyalábirányokkal.
- A tervek összehasonlítása: az összehasonlításhoz elsősorban a dózis-térfogat hisztogramot használtam, a Pinnacle rendszerben ez a legkönnyebben hozzáférhető, és megfelelő felbontású adatsort tartalmaz. Ezen kívül fontos, hogy a Radionics rendszerben meghatározható paramétereket is vizsgáljuk. Az összehasonlítás eredményeképpen érdemes olyan kritériumokat is kidolgozni, amelyek a későbbiek során könnyen vizsgálhatók lesznek a Radionics rendszerrel történő tervezés során.

Mivel a Pinnacle rendszerben több vizsgálható adat van, ezért a vizsgálandó paramétereket érdemes külön-külön meghatározni a leadott kezelések terveinek elemzésekor, illetve a tervek összehasonlításakor.

5. A leadott kezelések terveinek elemzése

5.1 *Általános adatok*

A Radionics XKnife rendszerrel 2010 márciusa óta készítenek kezelési terveket. 2011 júniusáig 208 beteget kezeltek, ebből 148 kezelés egy izocentrummal, forgóíves technikával történt. A részletes elemzést ezeken a betegeken végeztem el. További 34 beteg több agyi áttéttel rendelkezett, így náluk egymás után több céltérfogatot kezeltek. Az egyik targetre leadott kezelés többletdózisként jelentkezett a másik target közelében is, ezért ezeket a terveket kihagytam az elemzésből. A többi 26 beteg esetében vagy több izocentrummal történt egy céltérfogat kezelése, vagy MLC-vel kezelték a beteget, illetve több esetben nem voltak kinyerhetők a kezelés adatai. Megállapítható tehát, hogy túlnyomó többségben forgóíves technikával történnek a kezeléseket, ezért azt a 148 tervet elemzem, ahol 1 izocentrummal, forgóívvel történt a besugárzás. Az elemzés szempontjainak felállításánál figyelembe lehet venni azt is, hogy a kezelés meghatározott méretű kollimátorral zajlik.

5.2 *Dóziskorlátok az agyban és környékén*

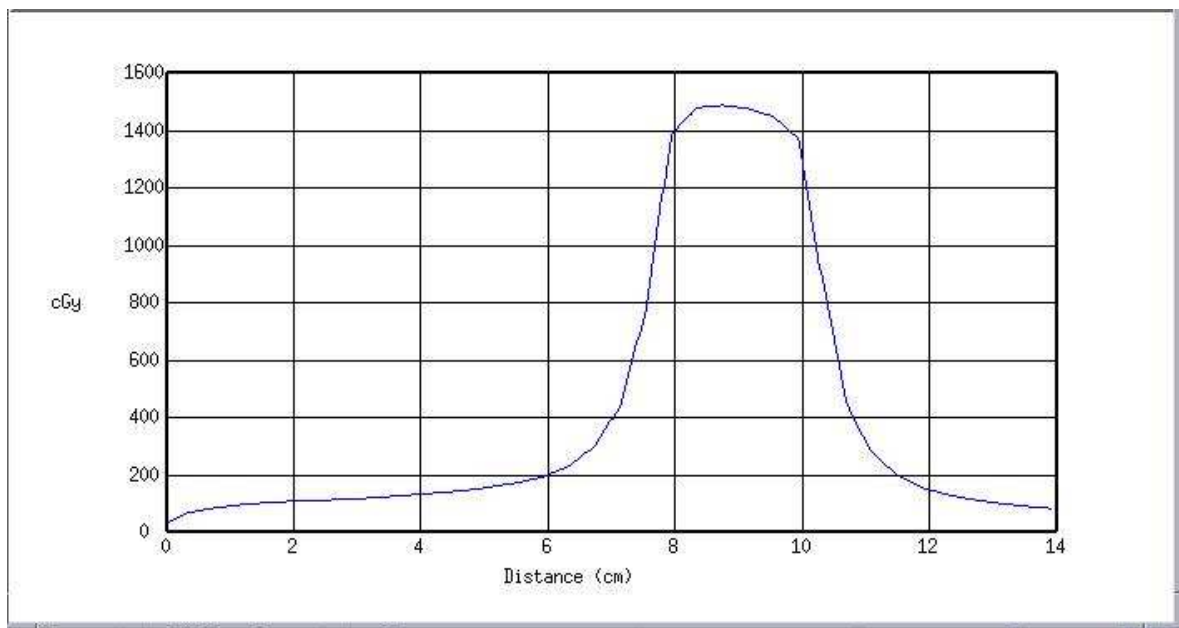
A fejezet megírásakor a Magyar Sugárterápiás Társaság irányelveit [13], illetve a Dr. Julow Jenő besugárzási terveit vettem alapul. Ezek alapján az alábbi védendő szervekre érdemes odafigyelni: jobb- és bal oldali szemlencse és nervus opticus (látóideg), chiasma opticum (a látóideg kereszteződése), agytörzs, gerincvelő, nervus trigeminus (háromosztatú ideg), haj, és természetesen az egész agyvelő. A dóziskorlátok rendszerint frakcionált sugárkezelésre voltak megadva, az agy esetében viszont sztereotaxiás kezelésre is megadtak határértéket. E szerint az agyszövet 20-22 Gy-nél nem kaphat egy dózisban többet (2 Gy-es frakciók esetén 54 Gy a korlát). Az agyidegekre és az agytörzsre 12 Gy a dóziskorlát, 15 Gy esetén már 25% a károsodás valószínűsége [13]. A többi dóziskorlát frakcionált (2 Gy frakcióban leadott) sugárkezelésre vonatkozik, de átszámítható arra az esetre, amikor a kezelést egy frakcióban adják le.

A legérzékenyebb rész a szemlencse, itt akár 1×2 Gy hatására is cataracta (szürke hályog) alakulhat ki, mely ugyan kezelhető, de érdemes elkerülni a lencse besugárzását. A lencse kis mérete és könnyű felismerhetősége miatt azonban a probléma könnyen kiküszöbölhető: amennyiben az egyik nyaláb pont a lencsén menne át, akkor már kicsit megváltoztatva az irányt, elkerüljük a károsodást, miközben a dóziseloszlás gyakorlatilag nem változik. (Kivételt képez az az eset, ha a céltérfogat nagyon közel van a szemlencséhez, de ezt a későbbiekben tárgyalom.)

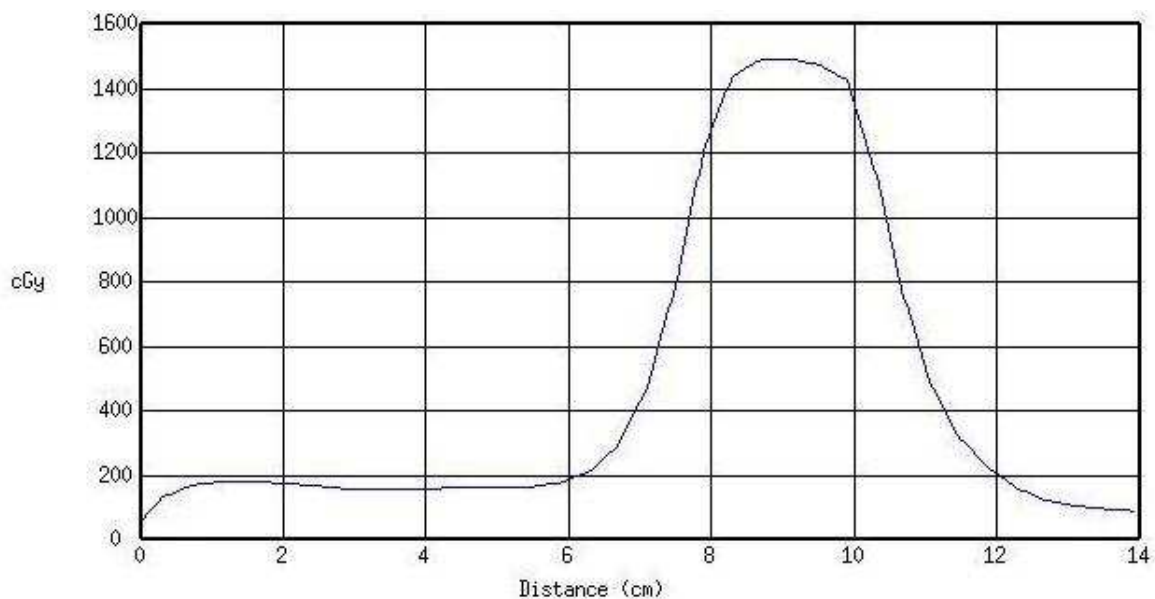
A haj egyszeri 5 Gy dózissra kihullik (a nagy dózist kapott területen), 8-9 héttel később újra nő. A felépülési zóna miatt azonban erre nem szokott sor kerülni.

Az agyvelőhöz, az agyidegekhez és az agytörzshöz hasonlóan a gerincvelő is ennél kevésbé érzékeny a sugárzásra: az ajánlás szerint a cervikális szakaszon az 50 Gy-nél nagyobb dózist kapott térfogat nem haladhatja meg az 5%-ot 2 Gy-es frakciók esetén, ez sztereotaxiás kezeléseknél 8-10 Gy-t jelent.

A 3. és 4. ábrán a forgóíves és az MLC-s nyaláb vonalmenti dózisprofilja látható.



3. ábra: Vonalmenti dózisprofil forgóíves besugárzás esetén, 2,5 cm kollimátorral, 12 Gy (80%) előírt dózissnál



4. ábra: Vonalmenti dózisprofil MLC-vel készült terv esetén, 12Gy (80%) előírt dózissnál

Az ábrákon látszik, hogy a céltérfogat közelében valóban meredek dózisesés tapasztalható, a 2,5 cm átmérőjű gömbtől már 1 cm-re az elnyelt dózis nem haladja meg a 4 Gy-t, még nagyobb előírt dózis esetén sem haladná meg a 8 Gy-t. A gömbtől 2 cm-re pedig már a 2 Gy-nél is kisebb a dózis. Ezt összehasonlítva a gerincvelő, az agytörzs és az agyidegek dóziskorlátaival láthatjuk, hogy a céltérfogattól már 1-2 cm-re annyira lecsökken a dózis, hogy ha egy állómezős nyaláb áthalad a védendő szerven, akkor sem történik jelentős károsodás.

Diplomamunkámban nem foglalkozom azzal, ha a védendő szerv (az agyvelő kivételével) és a céltérfogat közel esik egymáshoz. Ekkor a standard tervek nem alkalmazhatók, olyan tervet kell készíteni, ahol a nyalábok irányát is változtatva elkerüljük a védendő szervet.

Az agyvelő viszont mindig határos a céltérfogattal, így elsősorban ennek dózisterhelését fogom vizsgálni. Az agyvelőnek gyakran van olyan része, ahol a dózisterhelés meghaladja a 20-22 Gy-t. Az összehasonlítások és az elemzés folyamán is tehát arra fogok összpontosítani, hogy az agyállomány és a tumor mekkora dózisterhelést kap.

5.3 A Radionics szoftver által meghatározható paraméterek

A Radionics tervezőrendszer bemutatásánál (3.2. fejezet) már szó volt két fontos paraméterről: a TVR és a PITV értékről (4. és 5. képlet)

$$PITV(D)=V(D)/LV \quad (4)$$

ahol $V(D)$ az adott dózissnál többet kapó térfogat, LV (Lesion Volume) pedig a tumorméret.

$$TVR(D)=V(D)/LV(D) \quad (5)$$

ahol $LV(D)$ a tumor adott dózissnál többet kapott részének térfogata. [10]. A sztereotaxiás kezeléseknél a dóziselőírás a maximális dózis 80%-ára szokott történni, ezért D helyébe is ezt a dózist írtam. Diplomamunkám további részében mindig az ehhez a dózishoz tartozó TVR értéket vizsgálom, ezért, ha a dózist nem jelölöm meg külön, akkor az erre a dózissra vonatkozó TVR értékről lesz szó.

Néhány kivételtől eltekintve ezt a dózist minden esetben a teljes céltérfogat megkapta, így a PITV és a TVR értéke megegyezett, a továbbiakban ezért csak TVR értékét vizsgáltam. Ha a TVR értéke nagy, az azt jelenti, hogy a nagy dózissal besugarazott ép szövet térfogata nagy.

Az elemzés során arra kerestem a választ, hogy befolyásolja-e a tumorméret, illetve a tumor irregularitása a TVR nagyságát.

A céltérfogat mérete közvetlenül kinyerhető volt a rendszerből, az irregularitásra pedig jellemző az, hogy a target térfogata hány százaléka az alkalmazott kollimátor átmérőjével megegyező gömb térfogatának (ez ívbesugárzásnál az a térfogat, amin az összes nyaláb átmegegy). A regularitási indexnek (RI) elnevezett mennyiség definíciója tehát (6. képlet):

$$RI = LV/V(d \text{ átmérőjű gömb}) \quad (6)$$

ahol LV a tumor térfogata. A tumor irregularitásával a szakirodalomban sokszor a CI (Conformity Index) mennyiséget hozzák kapcsolatba (pl. [11]), mely azt mutatja meg, hogy az előírt dózist megkapó céltérfogatrész térfogata hányadrésze a céltérfogatnak. Ez a dóziseloszlástól függő mennyiség, az én célom pedig az volt, hogy egy kizárólag a céltérfogat alakjától függő mennyiséggel jellemezzem a regularitást.

Több forrás (pl. [7], [14]) a céltérfogatot egy forgási ellipszoidként modellezi, és az egyes főtengelyek aránya jellemző a tumor regulatitására. Ezt a módszert nem tudtam alkalmazni, a Radionics rendszerben ugyan egy adott CT-szeleten van lehetőség távolságmérésre, de három, egymásra merőleges irányban már nincsen, illetve az elemzett betegek nagy száma miatt az eljárás nem megvalósítható. A [7] forrás az egyik főtengely irányát ráadásul a legközelebbi berajzolt védendő szervhez igazítja, és az elemzett tervek esetében nincsenek kontúrozva ilyenek.

5.4 A kezelések adatainak elemzése

A következő alfejezetben ismertetem, hogy találtam-e összefüggést a tumorméret és a regularitási index, valamint a 80%-os dózishoz tartozó TVR között. Ehhez először röviden leírom a hipotézisvizsgálat alapelveit, majd ez alapján elemzem az adatokat.

5.4.1 Hipotézisvizsgálat

A dolgozatomban többször használt matematikai apparátus a hipotézisvizsgálat. Adott egy H_0 hipotézis (például két változó átlagértéke megegyezik) és erről el kell dönten, hogy igaz-e. Elsőfajú hibát követünk el, ha a hipotézist elutasítjuk, holott valójában a hipotézis helytálló. Másodfajú hibát követünk el akkor, amikor a hipotézist elfogadjuk, holott az nem áll fenn.

A hipotézisvizsgálat minden esetben úgy zajlik, hogy találunk egy mérési adatokkal kapcsolatos valószínűségi változót, melynek ismert az eloszlása, ezután kiszámoljuk az adott kísérletben a valószínűségi változó konkrét értékét, majd ezt hasonlítjuk össze a valószínűségi változó eloszlásával [15].

A modern statisztikai programcsomagok megadják az elsőfajú hiba valószínűségét az adott kísérletnél, tehát megmondják, hogy mekkora a valószínűsége annak, hogy tévesen vetjük el a hipotézist. Ha ez a valószínűség 5%-nál kisebb, akkor azt mondjuk, hogy szignifikánsan elvethető a nullhipotézis (például ha a nullhipotézis az, hogy két valószínűségi változó átlagértéke megegyezik, akkor kimondhatjuk, hogy szignifikánsan különböznek), ha 1%-nál kisebb, akkor erős szignifikanciáról beszélünk. [16]

A diplomamunkám során az a kérdés merül fel, hogy két adatsor átlaga szignifikánsan eltér-e egymástól. A nullhipotézis az, hogy a két átlag megegyezik (tehát az átlagok eltérése csak abból adódik, hogy véletlenszerű volt a mintavétel a különböző csoportokból). Az ilyenkor szokásos kétmintás t-próba a szórások különbözősége miatt nem alkalmazható, ezért Welch-próbát végzünk. Ekkor kiszámoljuk az alábbi valószínűségi változó konkrét értékét [17]:

$$t = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sqrt{\frac{s_x^2}{n} + \frac{s_y^2}{m}}} \quad (7)$$

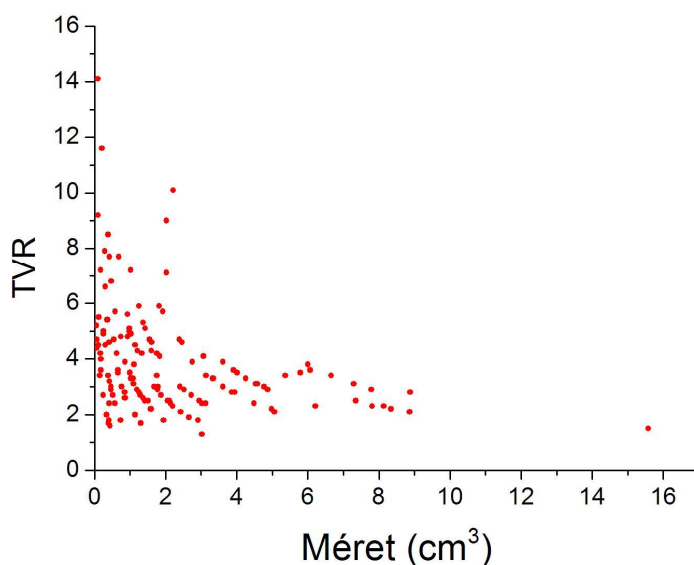
A képlet számlálójában a két minta átlaga szerepel, s_x és s_y a minták tapasztalati szórása, n és m pedig az elemszámok). A szabadsági fokot az alábbi képlet alapján számolhatjuk:

$$\frac{1}{f} = \frac{1}{n-1} \left(\frac{\frac{s_x^2}{n}}{\frac{s_x^2}{n} + \frac{s_y^2}{m}} \right)^2 + \frac{1}{m-1} \left(\frac{\frac{s_y^2}{n}}{\frac{s_x^2}{n} + \frac{s_y^2}{m}} \right)^2 \quad (8)$$

Ezután az f szabadsági fokú t-eloszlás táblázatából [18] ki lehet keresni a megfelelő elsőfajú hiba valószínűségét.

5.4.2 Az adatok kiértékelése

A céltérfogat méretének hatása a TVR értékre: az 5. ábrán a 80%-os dózishoz tartozó TVR értékeket ábrázoltam a céltérfogat méretének függvényében.



5. ábra: a 80%-os dózishoz tartozó TVR a céltérfogat méretének függvényében

A grafikonról leolvasható, hogy a kisebb méretű tumorok esetén jellemzően nagyobb TVR értéke, azonban főleg a szórás növekedése látszódik. Mivel a két mennyiség között láthatóan nem lineáris a kapcsolat, a korrelációs együttható kiszámítása nem oldaná meg azt a kérdést, hogy a két mennyiség függ-e egymástól. Ezért három, nagyjából ugyanolyan elemszámú csoportra osztottam a céltérfogat mérete szerint a terveket, és azt vizsgáltam Welch-próbával, hogy az egyes csoportok átlaga szignifikánsan különbözik-e. Az egyes csoportokhoz tartozó céltérfogat-méretet, az elemszámot és a TVR mennyiség átlagát és szórását a 4. táblázat tartalmazza.

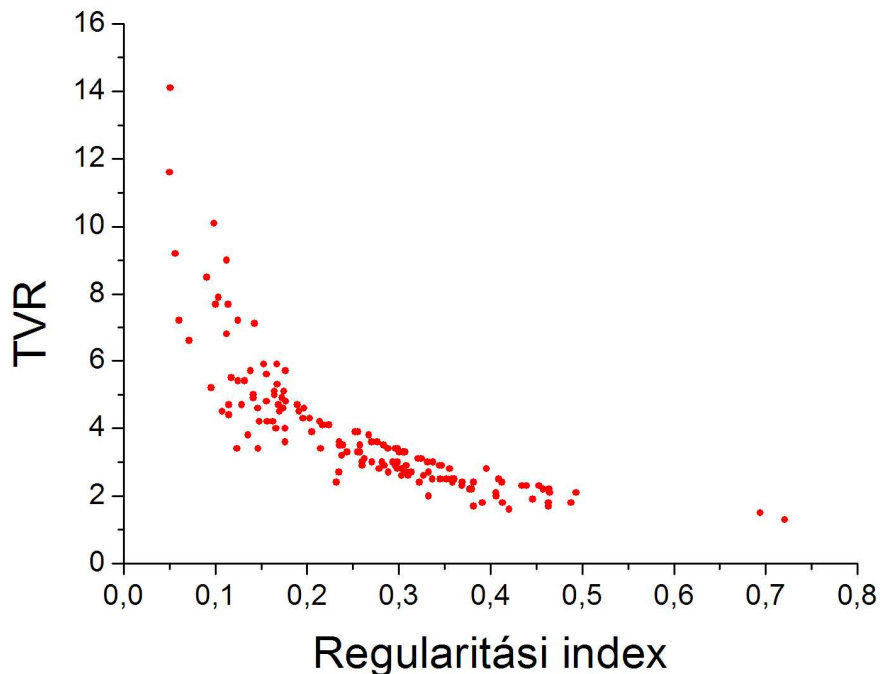
Méret	Betegszám	Átlag	Szórás
0-1 cm ³	55	4,68	2,41
1-2,5 cm ³	49	3,82	1,78
2,5 cm ³ -	43	2,88	0,71

4. táblázat: a kezelési tervek osztályozása a céltérfogat mérete szerint

Az 1. és 2. csoport közötti Welch-próba szignifikáns eltérést mutatott az átlagértékben ($p=3,69\%$), a 2. és 3. csoport közötti viszont nem ($p=10,32\%$). Tehát kimutatható, hogy a tumorméret növekedése a TVR érték csökkenésével kapcsolatba hozható, de szignifikáns eltérést csak az 1. és a 2. csoport között találtunk (értelemszerűen az 1. és a 3. csoport között is szignifikáns különbség van).

A regularitási index és a 80%-os dózishoz tartozó TVR kapcsolatának vizsgálata: a regularitási index azt mondja meg, hogy a céltérfogat hányad része a kollimátorméretnek

megfelelő átmérőjű gömb térfogatának, így szoros összefüggést várunk a TVR értékkel. A 6. ábrán ez jól látható:



6. ábra: TVR a regularitási index függvényében.

Az összefüggés (ahogy vártuk) hiperbola jelleget mutat, jóval kisebb szóródással, mint az előző esetben. Ahhoz, hogy megállapítsam, hogy valóban van-e kimutatható összefüggés a két mennyiség között, ismét három csoportra osztottam a betegeket, ezúttal a regularitási indexük alapján. A csoportok jellemzőit, betegszámát és a csoportban lévő tervek TVR értékeinek átlagát és szórását tartalmazza az 5. táblázat.

RI	Betegszám	Átlag	Szórás
5-20%	53	5,76	2,10
20-30%	45	3,30	0,46
30%-	49	2,33	0,44

5. táblázat: a kezelési tervek osztályozása regularitás szerint

A Welch-próba az 1. és 2. csoport, valamint a 2. és 3. csoport között is erősen szignifikáns eredményre vezetett ($p=1,73 \times 10^{-11}$, illetve $4,02 \times 10^{-17}$). Tehát megállapítható, hogy szoros összefüggés van a regularitási index és a TVR értéke között.

5.4.3 Összefoglalás

A betegadatok elemzéséből kiderült, hogy a TVR akkor lesz nagy, ha a tumor kis méretű, vagy kicsi a regularitási indexe. Ekkor az ép szövet sugárterhelése (pontosabban annak a résznek a térfogata, ami a 80%-os, előírt dózist megkapja) nagy, így valószínűbb, hogy egy

microMLC-s terv jobb eredményhez (jobb TVR értékhez) vezet a tumor ugyanolyan ellátása mellett.

Az a várakozásainknak megfelelt, hogy a regularitási indextől erősen függ a TVR értéke, hiszen ez az index éppen azt jelenti, hogy a minden nyaláb által besugárzott rész térfogatának hány százaléka a tumor térfogata. A céltérfogat méretétől való függés már nehezebben magyarázható. Ugyan a nagyobb tumorok általában szabályosabb alakúak is, de a céltérfogat mérete és a regularitási index között nem bizonyítható a kapcsolat (a regularitást a céltérfogat méretének függvényében ábrázolva a kapott grafikon nem hasonlít semmilyen függvényre, a korrelációs együttható pedig 0,47, ami gyenge korrelációnak felel meg) [15].

Összefoglalva tehát elmondható, hogy két esetben érdemes a megszokott 4 ívből álló ívbesugárzás helyett más tervet készíteni:

- amennyiben valamelyik védendő szerv (az agyvelő kivételével) a céltérfogat közvetlen környezetében van; ekkor a hagyományos tervek nem alkalmazhatók, érdemes megváltoztatni a nyalábok irányát is
- amennyiben a tumor kis térfogatú, vagy a regularitási indexe kicsi; ebben az esetben a forgóíves besugárzás helyett előnyösebb lehet a microMLC-s technika. Természetesen ha közvetlenül a 80%-os dózishoz tartozó TVR értéket találjuk nagynak, akkor is érdemes microMLC-s tervet készíteni.

Az elemzésből nem derült ki, hogy ezekben az esetekben tényleg jobb-e az MLC-vel történő kezelés, erre a következő fejezetben, a tervek összehasonlítása során próbálok választ adni.

Az elemzés során vizsgáltam a dózis 90 és 95%-ához tartozó TVR és PITV értékeit. A Welch-próbák során az elsőfajú hiba valószínűsége megnőtt, vagyis az átlagok kevésbé szignifikánsan tértek el egymástól a csoportokban, mint a 80%-os dózishoz tartozók.

Az elemzés során nem sikerült kimutatni kapcsolatot a TVR és a maximális vagy minimális dózis között.

A microMLC-vel történő kezelés alkalmazásánál problémát jelenthet az, hogy a tervezőrendszer csak 1,5×1,5 cm-es ekvivalens méret fölötti mezőméretek esetén tud számolni, a kis méretű (1 cm³ alatti) tumoroknál a mezőméret ennél (valamelyik nyaláb esetében) mindig kisebb, de az 1 és 2,5 cm³ közötti térfogatú tumorok esetén is sokszor fordul elő ilyen eset. Ezért hiába lenne nagy a TVR értéke a forgóíves kezeléssel, az ilyen méretű tumoroknál nem lehet elkészíteni a microMLC-s tervet.

6. Tervek összehasonlító elemzése a Pinnacle³ szoftverben

Ebben a fejezetben 12 beteg öt tervét (egy forgóíves és négy MLC-s) hasonlítom össze dozimetriai szempontból.

6.1 A gép konfigurálása

Ahhoz, hogy a Pinnacle rendszeren is tervezni lehessen sztereotaxiás besugárzásokat, először a gyorsítókat kellett konfigurálni. Ugyan a Mevatron és a Primus II gyorsítóra is lehetett terveket készíteni, de nem kör alakú kollimátorral vagy mikroMLC-vel. A program mérési adatok alapján határozza meg a számolási algoritmusához szükséges paramétereket, ezért be kellett vinni a rendszerbe a kör alakú kollimátorral, illetve a mikroMLC-vel végzett dozimetriai mérések eredményeit.

A tervek elkészítése során az volt a cél, hogy a Radionics rendszerben található kezelési sablonoknak megfelelő nyalábokat állítsam be, hogy a két rendszer által készített tervek minél jobban hasonlítsanak egymásra. Ezért ellenőriztem a koordináta-rendszerek ekvivalenciáját és azt is, hogy a Pinnacle rendszerbe beadva ugyanazokat az asztal- és gantry-állásokat, ugyanaz a sugármenet lesz-e, mint a Radionics rendszerben.

6.1.1 A koordináta-rendszerek ekvivalenciájának vizsgálata

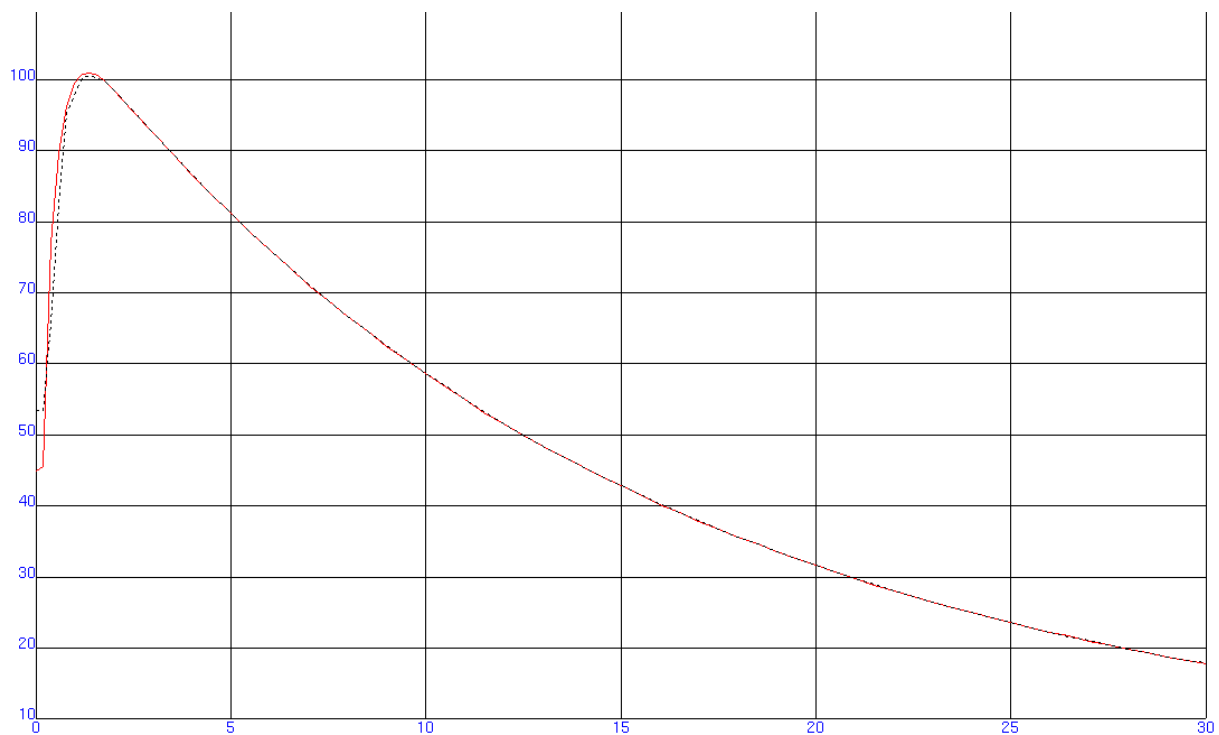
A két rendszerben ugyanannak a betegnek a CT-felvételét vizsgáltam. Olyan pontokat kerestem a felvételen, amelyek milliméter-pontossággal meghatározhatók (például a fül valamelyik jellegzetes szöglete, egy koponyacsonton belüli kisebb üreg széle). 6 pont koordinátáit vizsgáltam meg. A kapott adatok megmutatták, hogy a koordinátarendszerek ekvivalensek: a vertikális koordináta egymás ellentettje a két tervezőrendszerben, de a koordináták abszolútértékben itt is 1 mm pontossággal megegyeznek, a másik két koordináta pedig szintén 1 mm-es pontossággal megegyezik. Mivel a felvételen csak ekkora pontossággal tudtam felvenni a pontokat, ezért feltételezem, hogy az 1 mm-es véletlenszerű hiba nem a koordináta-rendszer pontatlanságából ered.

A koordináta-rendszert mindkét program a sztereotaxiás keret rúdjaik képe alapján definiáljuk. Az OOI-ben használt keretnek kilenc lokalizációs rúdja van (hat függőleges és három ferde), ezek helyzete mind a 40-70 szeleten (2 mm-es szeletvastagsággal készülnek a felvételek) látszódik, így 350-650 pont alapján számolja a koordinátákat mindkét rendszer. Ennek köszönhetően az adott szeleteken akármilyen algoritmussal határozza meg a rudak

helyzetét, még a helyzetmeghatározás nagyobb eltérése esetén is a koordináta-rendszerek jóval mm alatti pontossággal megegyeznek.

6.1.2 Sztereotaxiás kollimátorok

A Pinnacle rendszer minden kollimátormérethez 12 mérési adatsort kér, mindegyiket 2 mm-es, vagy annál jobb felbontással: SSD=80 cm és SSD=100 cm fókuszbőr távolságnál is be kell vinni a rendszerbe a mélydózis-görbét, illetve a dózisprofil 1, 5, 10, 20 és 25 cm mélységben [19]. A kapott adatok alapján a rendszer kiszámolta a modellalkotáshoz szükséges paramétereket. Ezeket a későbbiek folyamán még úgy változtattam, hogy a mért és a számított dózisprofilok minél jobban illeszkedjenek egymásra. A 7. ábrán látható egy példa a paraméterek optimalizálásának eredményére.



7. ábra: mélydózis-görbe 1 cm átmérőjű kollimátornál (SSD=100 cm).
A piros görbe a mért adat, a szaggatott kék vonal a számított adat.

Az eltérés 1,2 cm-nél mélyebben mindenhol 0,5% alatti, 1,8 cm-nél mélyebben pedig 0,1% alatti. Egyedül a nagy dózisgradiensű meredek részen van a mért és a számított adatok között jelentősebb különbség, ez annak köszönhető, hogy kismértékű eltolódás az x-tengely (mélység) mentén a nagy meredekségű szakaszokon nagy eltolódást eredményez az y tengelyen (dózis).

A többi kollimátorméretnél is hasonlóan illeszkedik a mért- és a számított mélydózisgörbe, a felépülési zóna után a mért adatok mindenütt 0,5% pontossággal megegyeznek a számított adatokkal.

A dózisprofilok esetén nagyobb eltérések adódtak. A profilok jobb oldalának a vízszintesebb részén 1-2%-os különbség van a mért és a számított adatok között (a meredek részen itt is nagyobb, de az x irányú eltérés elfogadható mértékű), viszont a bal oldal jelentősen eltér egymástól, ezt mutatja a 3 cm átmérőjű kollimátor esetén a 8. ábra.



8. ábra: a 3 cm átmérőjű kollimátor dózisprofilja 25 cm mélyen (SSD=100 cm). A szaggatott kék vonal a számított, a piros a mért adatokat jelöli.

Mivel a számított adatok a paramétereiktől függetlenül mindig szimmetrikusak, míg a mért adatok nem azok, az optimalizálást ennél megfelelőbben nem lehetett elvégezni, vagy az egyik, vagy a másik oldalra illeszkedett volna a számított görbe.

Amennyiben a Pinnacle tervezőrendszerben készített tervek alapján kezelések is történének, úgy további mérések lennének szükségesek, újra le kellene mérni a dózisprofilokat, és amennyiben ismét aszimmetrikus adatokat kapnánk, fel kellene térképezni, hogy mi ennek az oka. De a kezelési tervek összehasonlítására így is használható a rendszer: feltételezhetjük, hogy az ideális kör alakú kollimátornak valóban szimmetrikus a dózisprofilja, az eltérés csak a mérési adatok hibájából vagy a készülék rossz beállításából adódhatott (ami azóta akár meg is szűnhetett).

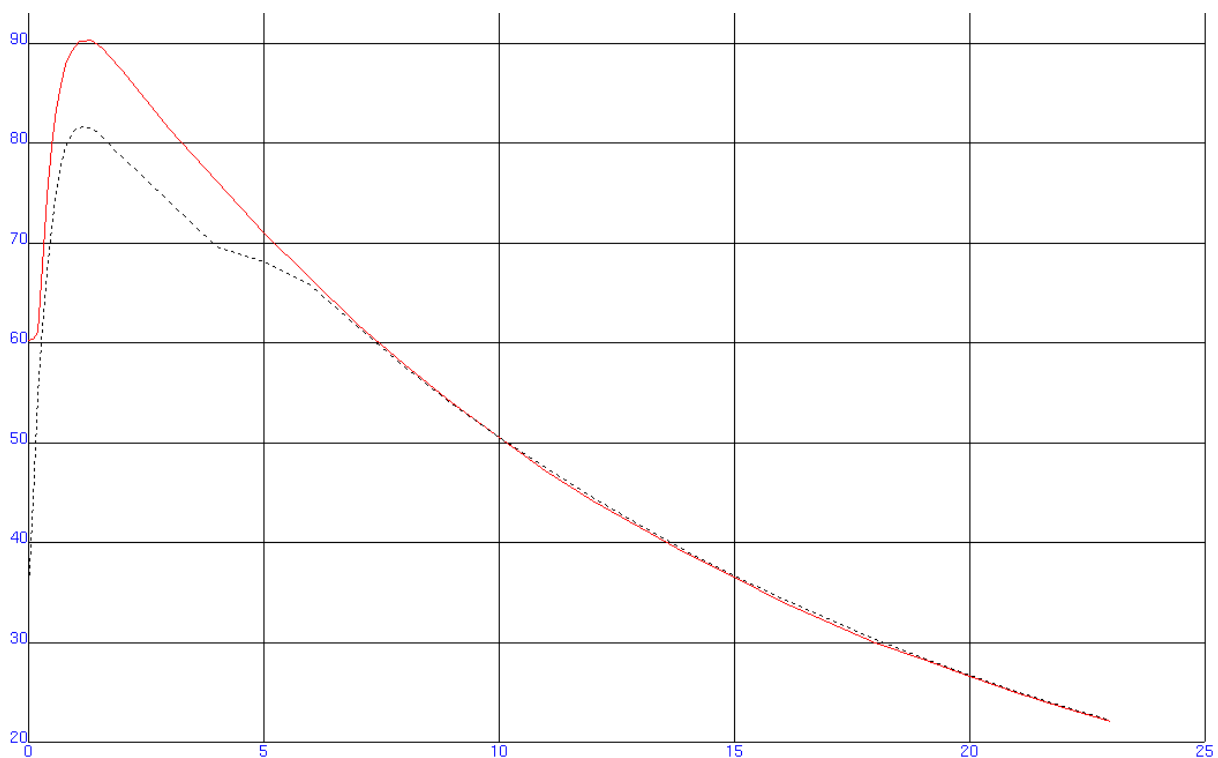
A forgóíves besugárzás-tervezés paramétereit így végül elfogadtam, és ezekkel készítettem el a forgóíves terveket. A kollimátor-méretek többsége használható volt, a 0,4 cm, 0,75 cm és

3,5 cm átmérőjű kollimátorokat a mérési adatok hiánya miatt (csak SSD=100 cm-nél voltak adatok) nem sikerült telepíteni.

6.1.3 MicroMLC

A microMLC-t a hagyományos MLC-vel ellátott gyorsítók mintájára akartuk konfigurálni. A bevitt mérési adatok: 1×1cm, 2×2 cm 5×5 cm, 8×8 cm és 10×10 cm mezőméretnél a mélydózis-görbe, valamint az X és Y irányú dózisprofil 10 cm mélységben, SSD=90 cm fókuszbőr távolságnál. Ennél nagyobb mezőméret a microMLC nagysága miatt (11×12 cm) nem volt.

Az 1×1 cm-es mezőméretnél már a mélydózis-görbe sem illeszkedett a mért adatokra. Az alkotott modell paramétereit optimalizálva sem lett az eredmény elfogadható (9. ábra)



9. ábra: mélydózisgörbe 1×1 centis mezőméretű microMLC-s nyaláb esetén (SSD=90 cm). A piros vonal a mért, a szaggatott kék a számított dózist mutatja.

A nagyjából 5 cm mélyen lévő törés miatt kis mezőméreteknél egyértelműen pontatlanul számolna a rendszer. A törés már az 1,5×1,5 cm-es mezőméretnél sem látszódott, így – amennyiben elegendő adat lett volna – már ennél a mezőméretnél lehetett volna tervezni, hasonlóan a Radionics rendszeréhez, ahol szintén csak 1,5×1,5 cm-es mérettől volt lehetőség tervezésre.

A nagyobb mezők esetében elfogadhatóbb volt a mért és a számított adatok különbsége. A dózisprofilokban a meredek szakaszok kivételével mindenhol 2% alatti volt a különbség a

mért és számított adatok között. A mélydózisgörbék esetében a felépülési zónán kívül 1,5%-nál kisebb eltérések adódtak, a felépülési zónában azonban jelentős eltérést tapasztaltunk. Példaként a 10×10 cm mezőmérethez tartozó mélydózisgörbe látható (10. ábra):



10. ábra: mélydózisgörbe 10×10 centis mezőméretű microMLC-s nyaláb esetén (SSD=90 cm). A piros vonal a mért, a szaggatott kék a számított dózist mutatja.

Látható, hogy a paraméterek optimalizálása nem sikerült megfelelően. További probléma, hogy ahhoz, hogy a rendszer ne csak relatív, hanem abszolút dózist is számolni tudjon, szükség lett volna az Output Faktorok ismeretére. Ilyen mérési adatokkal azonban nem rendelkezünk. Az Artiste gyorsítón 0,5 cm szélességű lemezekből álló MLC van, és erre a gépre lehet terveket készíteni, végül úgy döntöttünk, hogy az MLC-vel készült terveket az Artiste gyorsítóra készítjük el.

6.2 A betegek kiválasztása

Azt, hogy mely betegeket válasszuk ki a tervek összehasonlítására, több dolog befolyásolta.

15 beteg esetében Dr. Viola Árpád már megrajzolta a céltérfogat kontúrjait, ezért ezek (ha a további feltételeknek is megfeleltek) emiatt kerültek be az elemzésbe. További 17 beteget választottam ki az 5. fejezetben leírtak alapján: a legkisebb tumorméretű, vagy kis regularitási

indexű, vagy kiugróan magas TVR értékű betegekre próbáltam elkészíteni a forgóíves és az MLC-s terveket.

Sok esetben a céltérfogat nem volt egyértelműen azonosítható a CT képeken, ezért ezek a betegek kiestek az elemzésből.

A kisebb tumormérettel rendelkező betegek esetében gyakran az MLC-s állómezők mérete kisebb volt, mint amilyennel számolni tudna a tervezőrendszer, így itt nem lehetett MLC-s terveket készíteni. Emiatt egy kivétellel minden elemzett beteg céltérfogata $2,5 \text{ cm}^3$ feletti, vagyis a méret szerinti osztályozásnál (ld. 5.4.2. fejezet) a legnagyobb méretű csoportba tartozik (az az egy kivétel is a közepes méretűek közé).

A túl nagy méretű tumor esetében sem lehet elkészíteni mindkét tervet: ekkor a non-koplanáris kezeléshez nem lehet elegendően nagy kollimátort használni. Ez egy esetben jelentett problémát, mivel a 3,5 cm átmérőjű céltérfogatot rendszerint amúgy sem sztereotaxiás sugársebészettel kezelnék, az indikáció hiánya miatt [1].

Összességében 12 olyan beteg maradt, akinél sikerült berajzolni a céltérfogatot, a méretük megfelelő volt, és lehetett forgóíves és MLC-s tervet is készíteni.

6.3 A tervek elkészítése

Az összehasonlítás célja az volt, hogy az OOI-ben használt nyalábelrendezéseket vizsgáljam, ezért a vizsgált öt terv közül három az OOI három protokollja volt: a 4 ívből álló forgóíves terv, valamint egy 8, és egy 13 állómezőből álló MLC-s terv, melyek adatai az 1-3. táblázatban találhatók.

Mivel nem a Primus II, hanem az Artiste gyorsítóra készítettük a terveket, ezért meg kellett vizsgálni, hogy egy adott asztal- és gantry-szög ugyanazt jelenti-e a két gyorsító esetén. Azt tapasztaltam, hogy az asztal szögének pont az 1-3. táblázatban megadottak ellentettjét kell beállítani.

A három használt nyalábelrendezés mellett még vizsgáltam egy 14 nyalábból álló negyediket, mely lényegében a forgóíves technika felbontása állómezőkre: a 180° -os ív mentén 45° -onként, a 100° -os ívek mentén 50° -onként egy-egy állómezőt tettem, ennek térbeli eloszlása így egyenletesebb lett, mint a korábban használt protokolloké. Az összehasonlított terveket a 6-9. táblázatban foglalom össze (már az Artiste gyorsítónak megfelelő asztalszögekkel):

Nyaláb	Asztal szöge	Gantry szöge
1	0°	270°-90°
2	45°	30°-130°
3	90°	30°-130°
4	-45°	230°-330°

6. táblázat (fent): a „forgóív” négy forgóívből álló elrendezés adatai a Mevatron gyorsítón

Nyaláb	Asztal szöge	Gantry szöge
1	0°	300°
2	0°	0°
3	0°	60°
4	-45°	90°
5	-45°	45°
6	-90°	60°
7	45°	270°
8	45°	315°

7. táblázat (fent): az „OOI8” nyolc állómezőből álló elrendezés adatai az Artiste gyorsítón

Nyaláb	Asztal szöge	Gantry szöge
1	0°	285°
2	0°	310°
3	0°	335°
4	0°	0°
5	0°	25°
6	0°	50°
7	0°	75°
8	-45°	45°
9	-45°	90°
10	-90°	35°
11	-90°	70°
12	45°	315°
13	45°	270°

8. táblázat (fent): az „OOI13” 13 állómezőből álló elrendezés adatai az Artiste gyorsítón

Nyaláb	Asztal szöge	Gantry szöge
1	0°	270°
2	0°	315°
3	0°	0°
4	0°	45°
5	0°	90°
6	-45°	30°
7	-45°	80°
8	-45°	130°
9	-90°	30°
10	-90°	80°
11	-90°	130°
12	45°	230°
13	45°	280°
14	45°	330°

9. táblázat (fent): az „MLC14” 14 állómezőből álló elrendezés adatai az Artiste gyorsítón.

Mindegyik tervet 6 MV fotonergián, 100 cm fókusz-izocentrum távolsággal és azonos súlyozással készítettem el (a forgóíves besugárzás esetén az egységnyi szög alatt leadott dózis volt egyforma a nyalábok esetén). A nyalábsúlyok optimalizálásának hatását úgy tudtam vizsgálni, hogy az MLC14-vel megegyező elrendezésnél a nyalábsúlyokat úgy állítottam be, hogy nagyjából azonos tumorellátottság mellett kisebb legyen az ép szövet dózisterhelése. Az egyes nyaláboknál leolvasható volt, hogy mekkora távolságot tesznek meg a bőr és az izocentrum között. Ha a kisebb távolságot megtévő nyaláboknak nagyobb súlyt adtam, akkor rendszerint elérhető volt, hogy az ép szövet kisebb dózisterhelést kapjon. Ez volt az ötödik terv az összehasonlításban, ennek az „MLCjav” nevet adtam.

Az elemzés során tehát ezt az öt tervet (forgóív, OOI8, OOI13, MLC14 és MLCjav) hasonlítottam össze dozimetriai szempontból. Az MLC-vel készült terveknél a margót úgy állítottam be, hogy a céltérfogat ellátottsága a lehető legjobban hasonlítson a forgóíves besugárzás esetében tapasztaltra. Egy beteg esetében egyféle margót használtam az összes tervre, a tipikus érték 3-4,5 mm.

6.4 A vizsgált paraméterek

A jó tervnek három ismérve van: a céltérfogat ellátottsága megfelelő és a dóziseloszlás homogén, az ép szövet terhelése pedig minél kisebb. Olyan paramétereket vizsgáltam, amik ezt a három dolgot jellemzik.

A céltérfogat jellemzői:

- a dózis átlaga és szórása: az átlag a céltérfogat ellátottságának legfőbb jellemzője, a szórás pedig a dózishomogenitásról ad információt
- maximális és minimális dózis: a minimális dózis jellemzi a céltérfogat ellátottságát
- D_2 : az a dózis, amelynél csak a céltérfogat 2%-a kap nagyobb dózist. Rendszerint közel esik a maximális dózishoz.
- D_{98} : az a dózis, melynél a céltérfogat 98%-a többet kap. A minimális dózishoz hasonló fogalom, de sokkal jobban jellemzi a tumor ellátottságát, mivel a minimális dózis lehet akár egyetlen kiugró pont is.
- D_{50} : az a dózis, amelynél a céltérfogat fele kap többet.
- HI (homogenitás index) [20]: a tumor ellátottságának homogenitására jellemző mennyiség, az alábbi képlettel számítható ki:

$$HI = (D_2 - D_{98}) / D_{50} \quad (9)$$

Minél kisebb HI értéke, annál homogénebb a dóziseloszlás.

- V_{80} : az a térfogat a targeten belül, mely a maximális dózis legalább 80%-át kapja meg

Az agyállomány dózisterhelését jellemző adatokat is gyűjtöttem a tervekkel kapcsolatban. Ehhez minden beteg esetében elkészítettem az agyvelő kontúrjait félautomatikus kontúrozással: először a tervezőrendszer automatikus kontúrozója szinte pontosan megjelölte az agyállomány és a koponyaacsont határát, majd a kontúr határait hozzáigazítottam az agy határához (a koponya tetején, az ékcsont környékén és a koponyaalap első részénél kellett a legtöbbször javítani). Ezután kivontam ebből a térfogatból a céltérfogatot, így megkaptam az agyállomány azon részét, mely nem része a céltérfogatnak, ezt kezeltem védendő szervként (az 5.2. fejezetben kifejtettem, hogy miért ezt tekintem védendő szervnek). Az agyállományra vonatkozó vizsgált paraméterek a következők:

- a dózis átlaga és szórása
- a maximális és minimális dózis
- $D_{0,1 \text{ cm}^3}$: az a dózis, melynél többet csak $0,1 \text{ cm}^3$ térfogatú rész kap meg az ép agyszövetből. Jobban jellemzi az ép szövet dózisterhelését, mint a maximális dózis, ami egy lokális mennyiség.

- $D_{1\text{ ccm}}$: a dózis, melynél többet csak 1 cm^3 térfogatú rész kap meg az ép agyszövetből.
- V_{90} és V_{80} : az a térfogat az ép szövetben, ami a maximális dózis legalább 90, illetve 80%-át kapja meg. Dózisterhelés szempontjából ezek a leglényegesebb paraméterek, az alacsonyabb dózis már nem okoz kimutatható károsodást.
- V_{30} , V_{10} , V_5 : az a térfogat az ép szövetben, ami a maximális dózis legalább 30, 10 illetve 5%-át kapja meg. Azt várjuk, hogy több alkalmazott nyaláb esetén ezek az értékek nagyobbak lesznek. Az ilyen alacsony dózisok esetén ugyan nem mutattak ki károsító hatást, de törekedni kell arra, hogy minél kisebbek legyenek ezek a paraméterek.

A fentieken kívül meghatároztam még a maximális dózis 80%-ához tartozó TVR értéket. Ezt úgy kaptam meg, hogy a 80%-os izodózis-görbe által határolt térfogat nagyságát elosztottam a tumor esetében meghatározott V_{80} térfogattal.

Fontos kérdés az is, hogy az 5. fejezetben tárgyalt tumorméretnek és regularitási indexnek van-e hatása a TVR-en kívül a többi paraméterre is. Mivel a kisebb méretű tumorokra nem lehetett MLC-s tervet készíteni (ld. 6.2. fejezet), ezért a tumorméret szerinti vizsgálatra nem nyílt lehetőség, egy kivétellel minden vizsgált beteg tumormérete a legnagyobb, $2,5\text{ cm}^3$ feletti térfogatú csoportba tartozik. Regularitási index szerint viszont osztályozhatók a tervek: 1 beteg a legkevésbé konform céltérfogatú csoportba tartozik (RI=5-20%), 3 beteg a középső kategóriába (20-30%) és nyolc a legnagyobb kategóriába (30% felett). Ezek alapján két csoportra lehetett osztani a betegeket: 4 beteg (a korábbi két kisebb kategória) került az egyik, és 8 a másik csoportba. Minden paraméter esetén az alábbi kérdésekre adtam választ:

1. Van-e szignifikáns különbség a forgóíves technika és az MLC-s technika átlagértékei között?
2. Van-e szignifikáns különbség az egyes MLC-s kezelési tervek átlagértékei között?
3. Van-e szignifikáns különbség a tumor regularitása alapján létrehozott két csoport között (mely esetleg csak bizonyos terveknél mutatkozik meg)?

6.5 Az eredmények ismertetése

Ebben az alfejezetben részletesen bemutatom a vizsgálatok eredményeit az egyes paramétereknél.

6.5.1 TVR

A diplomamunka szempontjából fontos vizsgált paraméter a 80%-os dózishoz tartozó TVR érték volt, ez ugyanis a Radionics rendszerben automatikusan megjelenik.

A különböző MLC-vel készült tervek átlagai között nem volt szignifikáns eltérés, a regularitás szerinti csoportok átlaga között viszont igen: a kis regularitású csoportba tartozó céltérfogatok esetén ($RI < 30\%$) az MLC-s technikát alkalmazva $24,3 \pm 13,8\%$ -kal csökkent TVR értéke, míg a nagy regularitású csoporté ($RI > 30\%$) $3,6 \pm 13,7\%$ -kal nőtt. A csoportok átlaga közti különbség a Welch-próbát alkalmazva (ld. 5.4.1. fejezet) erősen szignifikánsnak adódott ($p = 0,83\%$). Tehát nem csak az igazolódott be (az 5. fejezetben), hogy a kisebb regularitású céltérfogatok esetében szignifikánsan nagyobb a TVR, hanem az is, hogy ennek értéke valóban jelentősen csökkenthető MLC-s technika alkalmazása esetén.

Az egyes tervek között nincsenek szignifikáns különbségek, a legnagyobb különbség az „OOI8” és az „MLCjav” terv között adódott: az első elrendezés esetében $4,8 \pm 14,9\%$ -kal, a második $6,5 \pm 13,2\%$ -kal csökkent a paraméter értéke a forgóíves technikához képest. Ebben az esetben a Welch-próba alkalmazása esetén az elsőfajú hiba valószínűsége $p = 38,2\%$, ami alapján nem vethetjük el a nullhipotézist, vagyis az átlagok nem különböznek egymástól szignifikánsan.

6.5.2 Dózishomogenitás

A céltérfogat dózisének homogenitását két paraméterrel jellemezhetjük: a dózis szórása és a homogenitási index (HI).

Az MLC-vel készült kezelési terveknél $10,7 \pm 14,9\%$ -kal csökkent a szórás a forgóíves technikához képest, ez szignifikáns eltérés ($p = 4,03\%$). Egyéb szignifikáns különbségeket nem sikerült kimutatni sem a különböző MLC-vel készült tervek, sem a regularitás alapján besorolt csoportok között.

A homogenitási index is szignifikánsan csökkent, ha MLC-s tervet alkalmaztunk ($p = 2,61\%$), $15,8 \pm 14,7\%$ -kal. Bár a különböző regularitású csoportokban is volt különbség (a 30% alatti regularitási indexű csoportok esetén $6,0 \pm 18,7\%$, a 30% felettiéknél $20,7 \pm 14,2\%$ csökkenés volt tapasztalható a homogenitási indexben), ez nem adódott szignifikánsnak ($p = 11,7\%$). A különböző MLC-vel készült tervek között sem voltak szignifikáns eltérések.

Összességében elmondható, hogy a dóziseloszlás homogenitása szignifikánsan javul, ha MLC-vel történő kezelést alkalmazunk, nem forgóívesvel történőt.

6.5.3 Egyéb, tumorra jellemző paraméterek

- A céltérfogat dózisének átlaga nem függ szignifikánsan sem attól, hogy melyik tervet alkalmazzuk, sem attól, hogy melyik regularitási csoportba tartozik a target regularitása. Az MLC-vel készült terveknel $3,8 \pm 9,7\%$ -kal nőtt a dózis átlagértéke a forgóíves technikához képest, a különbség nem szignifikáns ($p=42,1\%$).
- A maximum dózis (az előírásnak köszönhetően) gyakorlatilag megegyezik az egyes terveknel.
- A minimális dózis $17,2 \pm 13,4\%$ -kal növekedett MLC-s technika alkalmazása esetén a forgóíves kezeléshez képest, ez szignifikáns különbség ($p=4,2\%$). Az egyes csoportok és a különböző MLC-s tervek között azonban nem volt szignifikáns különbség.
- A minimális dózis emelkedése annak tudható be, hogy több forgóíves terv esetén is egy nagyon kis térrészben a dózis igen alacsony volt. Ez a térrész azonban szinte minden esetben kevesebb, mint 2% -a volt a céltérfogatnak, ezért a minimális dózisban meglévő szignifikáns különbség a D_{98} paraméterben már kevésbé mutatkozik meg: MLC-s technikát alkalmazva a paraméter $3,4 \pm 3,7\%$ -kal növekedett meg a forgóíveshez képest, ami nem szignifikáns különbség ($p=35,3\%$). A paraméter értéke független attól is, hogy melyik MLC-s tervet alkalmazzánk, illetve hogy regularitás szerint melyik csoportba tartozik az illető.
- A D_2 és a D_{50} paraméter értéke gyakorlatilag teljesen független az alkalmazott tervtől és a regularitástól: az egyes csoportok közötti eltérés a D_2 paraméter esetében mindenhol $0,4\%$ -nál kisebb, a D_{50} paraméter esetében pedig $1,5\%$ -nál, miközben a paraméterek szórása 3% körüli.
- A V_{80} paraméter értéke sem tér el az egyes terveknel és csoportoknál sem, ennek oka, hogy a maximális dózis 80% -át rendszerint vagy a teljes tumor, vagy annak több mint 98% -a megkapja.
- A V_{90} paraméter értéke sem tér el az egyes terveknel jelentősen, a két csoport között viszont nagyobb eltérés mutatkozik: a 30% alatti regularitású céltérfogatok esetén V_{90} értéke $3,8 \pm 11,0\%$ -kal növekszik, míg a 30% feletti tumorok esetében $3,3 \pm 7,1\%$ -kal csökken. Az eltérés azonban nem szignifikáns ($p=15,4\%$)

Végignézve a tumorra jellemző paramétereket megállapíthatjuk, hogy az MLC-nél alkalmazott margót sikerült úgy beállítani, hogy a tumorra jellemző paraméterek nagyjából

változatlanok maradjanak. Szignifikáns eltérés adódott a dózishomogenitásban, a szórásban és a minimális dózisban, de a minimális dózis eltérése már nem mutatkozott meg a D_{98} paraméterben (ez az a dózis, aminél a céltérfogat 98%-a többet kap). Tehát sikerült úgy elkészíteni a terveket, hogy a céltérfogat ellátottsága közel azonos legyen a forgóíves és az MLC-vel készült tervek esetében.

6.5.4 Az ép szövet dózisterhelésének átlaga és szórása

Az ép szövettel kapcsolatos paraméterek közül először a címben szereplő két paraméterrel foglalkoztam.

Átlag: az ép szövet dózisterhelésének átlaga függött attól is, hogy regularitás alapján melyik csoportba tartozik a céltérfogat, és attól is, hogy melyik tervet alkalmaztuk.

A 30% alatti regularitási indexű csoportban az összes MLC-s terv esetén csökkent a dózis átlagértéke, legkevésbé a 8 állómezős elrendezésnél ($1,9 \pm 5,8\%$ -kal), legjobban az „MLCjav” terv esetében ($14,8 \pm 8,0\%$ -kal). A különbség szignifikáns ($p=3,5\%$).

A nagy regularitású céltérfogatok esetében nőtt a dózis átlaga, ha a forgóíves technika helyett MLC-vel terveztünk. Legjobban az „OOI8” elrendezés esetén ($10,4 \pm 9,8\%$), legkevésbé az „MLCjav” terv esetében ($4,7 \pm 10,4\%$). A különbség itt is szignifikáns ($p=4,5\%$). Ha csak a csoportokat nézzük, akkor MLC-s technikát alkalmazva a 30% alatti regularitási indexű céltérfogatoknál az MLC-s technikát alkalmazva a dózis átlaga $8,8 \pm 7,3\%$ -kal csökkent, míg a 30% feletti regularitási indexű betegeknél $8,4 \pm 9,3\%$ -kal növekedett. A különbség erősen szignifikáns ($p=0,5\%$).

Amennyiben az egyes MLC-s technikákat hasonlítjuk össze, az ép szövet dózisének átlaga az „MLCjav” terv kivételével minden esetben növekedett, legjobban az „OOI8” elrendezés esetén ($6,3 \pm 9,8\%$ -kal), míg az „MLCjav” terv esetében az átlag csökkent $1,8 \pm 9,6\%$ -kal. A két terv között szignifikáns különbség áll fenn ($p=2,0\%$).

Az átlagértéket vizsgálva tehát megállapítottam, hogy a nagy regularitású tumoroknál MLC-s technikát alkalmazva növekszik az érték a forgóíves technikához képest, kis regularitású tumoroknál pedig csökken, valamint a legrosszabb elrendezés ebből a szempontból az „OOI8” terv, a legjobb az „MLCjav”.

Szórás: a dózisok szórása a 30% alatti regularitási indexű tumorok esetében 2%-on belüli egyezést mutat az egyes terveknél (5-17%-os szórás mellett), tehát ebben az esetben nincsenek szignifikáns különbségek. A 30% feletti regularitási indexű céltérfogatok esetében

viszont MLC-s technikát alkalmazva erősen szignifikánsan megnő a szórás a forgóíves technikához képest ($18,4 \pm 5,9\%$ -kal, $p=0,3\%$), és a különböző MLC-s technikák között is szignifikáns eltérések vannak. A szórás legjobban ($22,5 \pm 6,4\%$) az „OOI8” terv esetén növekszik, míg legkevésbé ($14,5 \pm 5,9\%$) az „MLCjav” tervnél, a különbség szignifikáns ($p=4,8\%$).

A szórást vizsgálva megállapítható tehát, hogy MLC-s technikát alkalmazva a szórás szignifikánsan növekszik a nagy regularitású tumoroknál, míg változatlan marad a kisebb regularitásúak esetében. Az egyes tervek között itt is szignifikáns eltérések tapasztalhatók.

A szórás növekedése vagy csökkenése nem jár biológiai hatásokkal (akkor nő a hatás valószínűsége vagy mértéke, ha egy adott terület nagy dózist kap, vagy attól, ha nagy terület kap valamekkora dózist), ezért ezt a paramétert figyelmen kívül hagyhatjuk a tervek értékelésekor.

6.5.5 Nagy dózisokhoz tartozó paraméterek vizsgálata az ép szövet esetében

Mivel az agyállomány károsodása elsősorban a nagy dózisokhoz köthető [13], ezért különösen fontos, hogy az ép szövetben minél kisebb térfogat kapjon nagy dózist. Ezért a tervek értékelésekor azok a paraméterek a legfontosabbak, amik a nagy dózisokhoz kapcsolódnak (maximális dózis, $D_{0,1 \text{ ccm}}$, $D_{1 \text{ ccm}}$, V_{90} , V_{80}). Ebben a fejezetben e paraméterek elemzését ismertetem.

Maximális dózis: az eltérések az egyes tervek és csoportok között is 1% alattiak, mivel az ép szövet maximális dózisa rendszerint nagyon közel van a céltérfogat maximális dóziséhoz. Ennek oka az, hogy lokális mennyiség, és az ép szövet szinte mindig erősen beelég abba a térrészbe, ami közel a maximális dózist kapja. Szignifikáns eltérés sehol nem mutatkozott annak ellenére, hogy a szórások is alacsony értékűek.

$D_{0,1 \text{ ccm}}$: MLC-s technikát alkalmazva mindkét csoportban és mind a négy MLC-vel készült terv esetén csökkent a paraméter értéke, átlagosan $2,9 \pm 1,5\%$ -kal, ez szignifikáns különbséget jelent ($p=3,4\%$). Az egyes csoportok és a különböző MLC-s tervek között nincsen szignifikáns különbség.

$D_{1 \text{ ccm}}$: itt is mindkét csoportban és mind a négy MLC-s terv esetén csökkent a paraméter értéke, átlagosan $6,1 \pm 7,8\%$ -kal, a különbség azonban nem szignifikáns ($p=10,8\%$). A különböző regularitású csoportok között nem volt szignifikáns eltérés ($p=49,7\%$). A legrosszabb tervnek ebből a szempontból az „MLC14” elrendezés bizonyult, a paraméter értéke itt $4,1 \pm 2,4\%$ -kal csökkent, míg a legjobb az „OOI13” elrendezés volt, ahol a csökkenés

12,2±23,6% volt. Az eltérés azonban itt sem volt szignifikáns ($p=12,7\%$), és az „OOI13” és a forgóíves terv esetében sem ($p=9,6\%$).

V₉₀: az agyállomány maximális dózis 90%-ánál többet kapó térfogatrésze erősen szignifikánsan csökkent, ha nem forgóíves, hanem MLC-s technikát alkalmaztunk (a csökkenés mértéke 52,3±25,2%, $p=0,4\%$). Az egyes MLC-s technikák között nincs jelentős különbség (az ebből a szempontból legjobb terv az „OOI8”, ahol 53,1±29,7%-os térfogatcsökkenés tapasztalható, míg a legrosszabb az „MLC14”, ahol 51,6±25,0%-os). A regularitás szerinti csoportok közötti eltérés jelentősebb, de nem szignifikáns (a 30% alatti regularitási indexű betegek esetén 65,1±15,9%-os dóziscsökkenés tapasztalható, míg a 30% feletti esetekben 45,9±29,9%, $p=9,0\%$).

V₈₀: a paraméter értéke erősen szignifikánsan függ attól, hogy a céltérfogat mennyire konform: 30% alatti regularitási index esetén 35,1±17,3%-kal csökken, míg 30% feletti esetén 7,1±31,1%-kal nő V₈₀ értéke, ha MLC-s technikát alkalmazunk forgóíves helyett ($p=0,7\%$). A csökkenés viszont nem függ szignifikánsan attól, hogy melyik MLC-s technikát alkalmazzuk.

Összefoglalva tehát elmondható, hogy a V₉₀ paraméter értéke a regularitástól függetlenül erősen szignifikánsan csökken, több paraméter esetén a kis regularitású céltérfogatoknál nagyobb javulást tapasztalhatunk. A különböző MLC-vel készült tervek között ugyan volt különbség, de nem szignifikáns.

6.5.6 Kis dózisokhoz tartozó paraméterek vizsgálata az ép szövet esetében

A kis dózisok nem okoznak determinisztikus hatást, csak a kései mellékhatások valószínűsége növekszik, ha a besugarazott térfogat növekszik. A kis dózisokhoz köthető négy paraméter (minimális dózis, V₃₀, V₁₀ és V₅) közül tehát a térfogatértékeket érdemes vizsgálni, a minimális dózis teljesen lényegtelen.

Minimális dózis: nem tapasztaltam szignifikáns különbséget sem az egyes csoportok, sem a különböző MLC-vel készült terv esetében, de a forgóíves és az MLC-s tervek között szignifikáns különbség van, a minimális dózis MLC-s technikák esetén 41,6±38,0%-kal csökken. Ennek azonban nincs jelentősége.

V₃₀: A paraméter értéke mindkét csoportban és mind a négy MLC-s terv esetén növekedett a forgóíves technikához képest. Az emelkedés erősen függött az alkalmazott technikától és a céltérfogat regularitásától is. A 30% alatti regularitási indexű céltérfogatok esetében az emelkedés 6,7±13,7% volt, a 30% felettiak esetén 44,2±16,1%, a különbség erősen szignifikáns ($p=0,2\%$). A különböző MLC-s tervek közül az „OOI13” ebből a szempontból a

legrosszabb, itt a paraméter növekedése $42,4 \pm 21,3\%$ a forgóíves technikához képest, a legjobb az „MLCjav” terv, itt a növekedés $23,5 \pm 11,9\%$. A két terv közötti különbség szignifikáns ($p=1,6\%$). Összefoglalva tehát szignifikáns különbséget mutattam ki a forgóíves és az MLC-vel készült tervek, a különböző MLC-s tervek, valamint a regularitás szerinti csoportosítás szerint is.

V₁₀: Ez a paraméter is szignifikánsan növekszik, ha forgóíves technika helyett MLC-set alkalmazunk ($p=3,7\%$). A különböző MLC-s tervek között is jelentős eltérések vannak: a legnagyobb növekedés az „OOI8” esetében tapasztalható a forgóíves technikához képest, $97,7 \pm 43,1\%$. Ettől jelentősen, de nem szignifikánsan kisebb növekedés van az „OOI13” és az „MLC14” tervek esetén ($71,1 \pm 27,5\%$, illetve $63,3 \pm 24,2\%$). Az „MLCjav” terv mindegyik másik MLC-s tervnél szignifikánsan jobb e paraméter tekintetében (a növekedés itt $39,3 \pm 16,75$, az „OOI8” tervvel szemben erősen szignifikáns a különbség, $p=0,03\%$). Azonban még ez a terv is szignifikánsan rosszabb a V₁₀ paraméter tekintetében, mint a forgóíves technika ($p=2,9\%$).

A regularitás szerinti két csoport között nincsen szignifikáns eltérés ($p=8,1\%$), a 30% alatti regularitási indexű céltérfogatok esetén $46,3 \pm 33,2\%$ -kal nagyobb a paraméter értéke MLC-s technika alkalmazása esetén, mint a forgóíves besugárzásnál, míg a 30% feletti regularitási indexű csoportban $78,6 \pm 25,2\%$ -kal.

Összefoglalva elmondható, hogy az MLC-s technika e paraméter tekintetében az alkalmazott nyalábszámtól és a céltérfogat regularitásától függetlenül szignifikánsan rosszabb, mint a forgóíves technika esetén, de a növekedés mértéke (nem szignifikánsan) kisebb, ha a tumor regularitása kicsi, és szignifikánsan kisebb az „MLCjav” tervet alkalmazva.

V₅: Meglepő módon mindegyik MLC-s technikát alkalmazva csökkent a paraméter értéke az ívbesugárzásos tervhez képest, bár a csökkenés nem szignifikáns, mint ahogy az egyes csoportok és a különböző MLC-s tervek között sincsenek szignifikáns különbségek. A legnagyobb csökkenést az „OOI8” tervnél tapasztaltam ($12,4 \pm 28,9\%$), a legkisebbet az „OOI50” tervnél ($2,2 \pm 21,7\%$). A különbség nem szignifikáns ($p=39,5\%$).

Az egyes csoportok között jelentős, de nem szignifikáns különbség van: A 30%-nál kisebb regularitási indexű csoportban MLC-s technika alkalmazása esetén $20,4 \pm 11,3\%$ -kal kisebb a paraméter értéke, mint forgóíves besugárzás esetén, míg a 30%-nál nagyobb regularitási indexű csoportok esetén ez a csökkenés $2,1 \pm 31,0\%$.

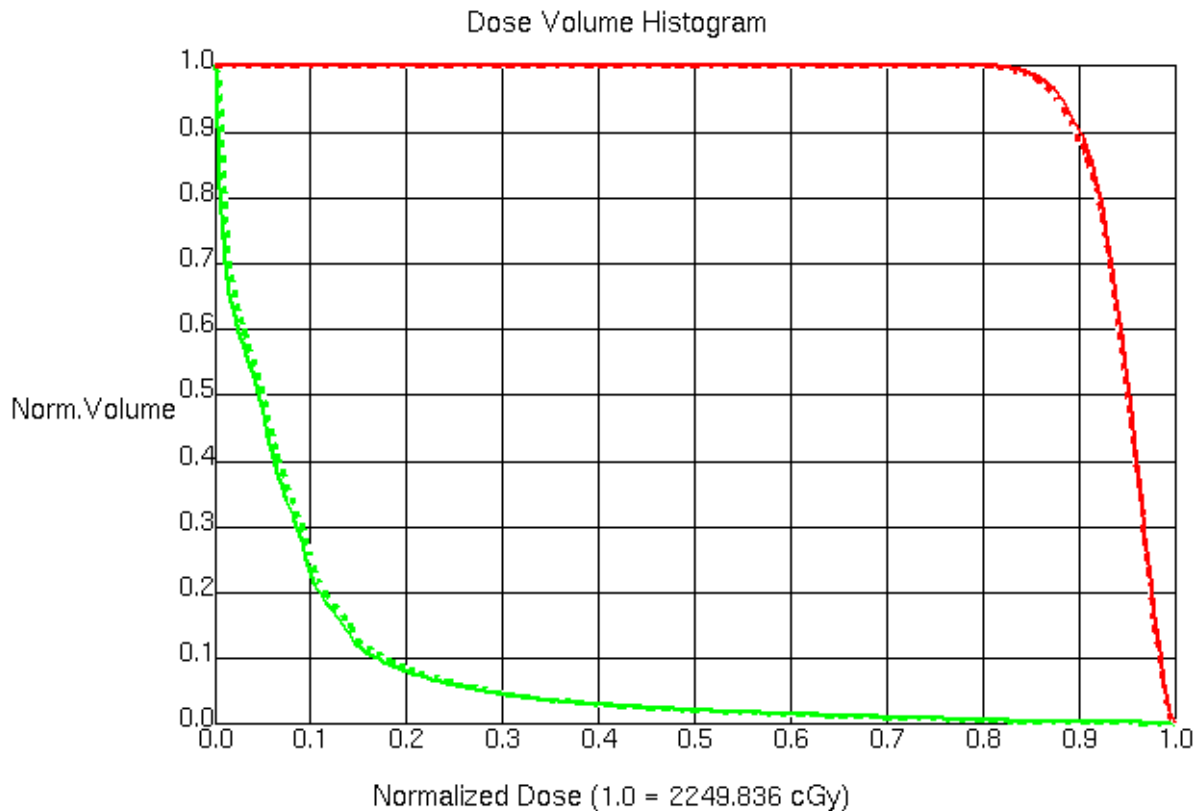
Összefoglalva elmondható, hogy a paraméter értéke (nem szignifikánsan) kisebb, ha MLC-s technikát alkalmazunk forgóíves besugárzás helyett, a tervek közül az „OOI8” bizonyul a legjobbnak (szintén nem szignifikánsan), és a kis regularitású csoportban a csökkenés (nem szignifikánsan, $p=8,7\%$) nagyobb volt, mint a nagy regularitásúban.

6.6 További vizsgálatok

A statisztikai elemzést csak a „forgóív”, „OOI8”, „OOI13”, „MLC14” és „MLCjav” tervekre készítettem el, de munkám során más terveket is készítettem. Kettőről írok részletesebben az alábbi alfejezetben.

A diplomamunka szempontjából rendkívül fontos volt, hogy megvizsgáljam, milyen hatása van az MLC lemezek szélességének a dóziseloszlás szempontjából. A terveket ugyanis microMLC-vel kellett volna elkészíteni, melynél a lemezek szélessége feleakkora (0,25 cm), mint az alkalmazott Artiste gyorsító esetén. Így a microMLC jobban képes alkalmazkodni a tumor alakjához, ami (a sztereotaxiás kezelések esetében megszokott kis céltérfogat miatt) elméletileg akár lényegesen jobb dóziseloszlást is eredményezhetett volna, mint az Artiste gyorsítónál.

A lemezek szélességének a hatását legegyszerűbben úgy tudtam vizsgálni, hogy több betegnél elkészítettem egy olyan tervet is, ahol MLC helyett hagyományos blokkokat alkalmaztam, ez egy végtelenül kis szélességű MLC-ként is felfogható, a tumor alakjához a microMLC-nél is jobban igazodik. A blokkokat tartalmazó tervet az „MLC14” tervnek megfelelő sugárirányokkal és ugyanúgy egyenlő súlyozással (és természetesen ugyanakkora margót alkalmazva) készítettem el. A kapott eredmények azt igazolják, hogy már az Artiste MLC-je is megfelelő méretűnek bizonyult a tumor alakjának követéséhez, a két terv dózis-térfogat hisztogramjában alig tapasztalható eltérés (a legkisebb céltérfogatú beteg esetében ezt mutatja a 11. ábra):

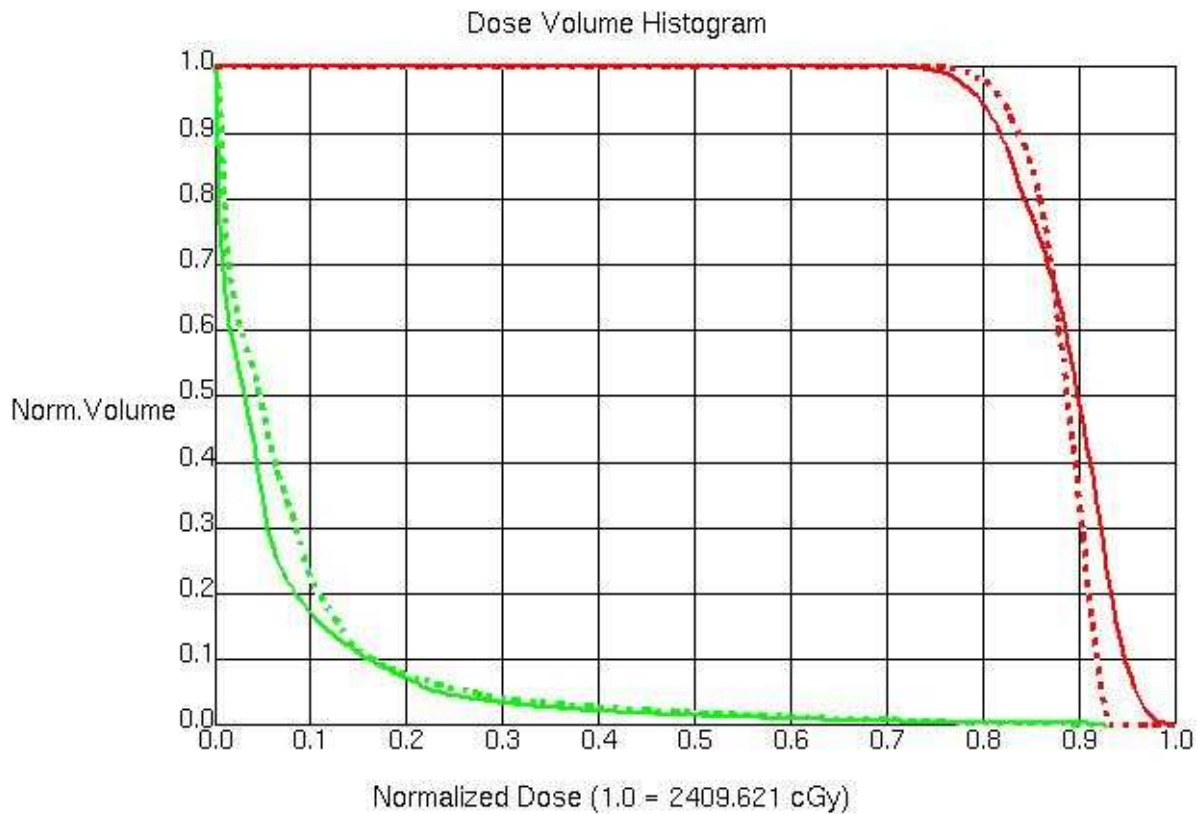


11. ábra: az "MLC50" (szaggatott) és a blokkokat tartalmazó terv (folytonos) összehasonlítása dózis-térfogat hisztogramon. A céltérfogatot a piros, az ép agyszövetet a zöld görbe jelöli.

Ugyan elképzelhető, hogy a kisebb méretű céltérfogatok esetén nagyobb eltérés adódna a kétféle terv között, de az elemzett betegek esetében itt van a legnagyobb különbség. A microMLC-vel készített tervek (mivel jobban követik a tumor alakját, mint az Artiste MLC-i, de kevésbé, mint a blokkok) a dózis-térfogat hisztogramon (11. ábra) a szaggatott és a folytonos vonal között helyezkednének el. Tehát kijelenthető, hogy az elemzések során alkalmazott nagyobb szélességű MLC-lemezek nem befolyásolják érdemben a munkám során tett megállapításokat.

A tervek készítése során próbálkoztam inverz besugárzástervezéssel (IMRT) is. Olyan feltételeket állítottam be, hogy a dózis-térfogat hisztogramon a kapott IMRT-s terv minél jobban megközelítse az „MLCjav” terv tumorhoz tartozó vonalait, és az ép szövet dózisterhelése kisebb legyen annál. 4 egyenlő súlyozású pontot állítottam be, melyek illeszkedtek a tumorhoz tartozó görbére, 4 másik, ugyanolyan súlyozású pontot, amik a védendő szerv görbéjére illeszkedtek, az előírás szerint itt a dózissal kisebbnek kellett lennie,

mint az adott pont a dózis-térfogat hisztogramon. Ezen kívül négy, kisebb súlyú feltételt is beállítottam, amik az „MLCjav” ép szövethez tartozó görbéjénél kisebb dóziselőírások voltak. A tervet csak egy beteg esetén készítettem el, a kapott dózis-térfogat hisztogramot mutatja a 12. ábra:



12. ábra: IMRT-s (folytonos) terv és az „MLCjav” (szaggatott) terv összehasonlítása dózis-térfogat hisztogramon. A céltérfogathoz a piros, az ép agyszövethez a zöld görbe tartozik.

Látható, hogy az IMRT-vel készült terv esetében valóban kisebb az ép szövet dózisterhelése, de a céltérfogat ellátottságának a homogenitása lényegesen rosszabb, mint az „MLCjav” terv esetében. Ezért az IMRT technikát nem vettem bele az elemzésbe.

A dóziseloszlás természetesen azért előnytelenebb, mert csak két térfogatra vannak megadva feltételek. Amennyiben több védendő szervet kontúroznánk minden beteg esetében, akkor ezekre lehetne felállítani dóziskorlátot, az inverz besugárzástervezést erre találták ki, nem arra, hogy a készített terv milyen legyen egy másik tervhez képest.

Tehát jelen körülmények között nem érdemes inverz besugárzástervezéssel elkészíteni a terveket, de ha több védendő szerv kontúrjait is berajzolnánk, akkor ismét felmerülne az alkalmazhatósága.

6.7 A kapott eredmények összefoglalása

Ebben az alfejezetben a tervek összehasonlítása során kapott legfontosabb eredményeket foglalom össze:

- Az „MLC14” és egy blokkokat tartalmazó terv több betegen történő összehasonlítása alapján megállapíthatjuk, hogy a 2,5 mm lemezszélességű microMLC-vel készült tervek és az 5 mm lemezszélességű Artiste gyorsítón készült tervek között gyakorlatilag nincsen különbség a dózis-térfogat hisztogramon. Tehát kijelenthető, hogy az elemzések során alkalmazott nagyobb szélességű MLC-lemezek nem befolyásolják érdemben a munkám során tett megállapításokat
- A céltérfogat dóziseloszlásának homogenitása a tumor regularitásától függetlenül szignifikánsan jobb MLC-s technikát alkalmazva, mint forgóíves besugárzás esetén.
- A TVR hányados értéke szignifikánsan javult a kis regularitású targetek esetén, de nőtt a nagy regularitásúaknál.
- A kis regularitású céltérfogatok esetében több paraméter esetén (a céltérfogat és az agyvelő dózisének átlaga, V_{90} , V_{80} , V_{10}). szignifikáns vagy erősen szignifikáns javulás tapasztalható MLC-s technika alkalmazása esetén
- Az „MLCjav” terv szignifikánsan jobb bármelyik tervnél az ép szövet dózisének átlagértéke és a V_{30} paraméter tekintetében. Szignifikánsan jobb a többi MLC-s tervnél, de rosszabb a forgóíves technikánál a V_{10} paraméter tekintetében. Több egyéb paraméternél jelentősen, de nem szignifikánsan jobb ez a terv.
- A dózishomogenitás mellett az MLC-s technika a $D_{0,1\text{ ccm}}$ és a V_{90} paraméter tekintetében is szignifikánsan jobb a forgóíves technikánál, függetlenül a tumor regularitásától és attól, hogy melyik MLC-s tervet alkalmazzuk.
- A Magyar Sugárterápiás Társaság agyállományra vonatkozó dóziskorlátját (az agyvelőnek kevesebb, mint öt százaléka kaphat egy adott dózisonál, 2Gy frakciók esetén 60Gy-nél többet) [13] egyik terv sem lépte át az ép agyszövet terhelésének tekintetében. A dóziskorláttal leginkább kapcsolatba hozható $D_{1\text{ ccm}}$ paraméter esetén nem volt szignifikáns eltérés az egyes csoportok és tervek között, tehát a forgóíves technika minden esetben alkalmazható volt.

7. Összefoglalás, kutatási lehetőségek a témakörben

Diplomamunkám készítése során arra kerestem választ, hogy mikor érdemes a forgóíves technika helyett MLC-vel történő kezelést választani, illetve milyen paraméterek tekintetében jobbak, és melyek tekintetében rosszabbak az MLC-vel történő kezelések tervei a másik kezeléshez képest. Ehhez a diplomamunka első részében megvizsgáltam 148 forgóíves besugárzással, egy céltérfogattal kezelt beteg kezelési adatait. A céltérfogat mérete és regularitása szerint három-három csoportba osztottam a betegeket. Megállapítottam, hogy a TVR hányados értéke (mely arról ad információt, hogy hányszor akkora térfogat kapja meg a maximális dózis 80%-át, mint a céltérfogat) erősen szignifikánsan függ a tumor alakjától, és szignifikánsan függ a tumor méretétől: a kis méretű és a kis regularitású (szabálytalan) tumoroknál nagyobb a TVR hányados értéke.

Diplomamunkám második felében egy forgóíves és négy MLC-s tervet készítettem 12 betegre, és a terveket különböző, tumorra és ép szövetre jellemző paraméterek szerint hasonlítottam össze. Megállapítottam, hogy a kis regularitású tumorok esetén több paraméter értéke szignifikánsan javul, ha a forgóíves technika helyett az MLC-vel történő kezelést választjuk.

A céltérfogat ellátottságának homogenitása, és a $D_{0,1\text{ ccm}}$ és V_{90} paraméterek értéke is szignifikánsan jobb az MLC-s tervek esetén, mint a forgóíves besugárzásnál, függetlenül a céltérfogat regularitásától és attól, hogy melyik MLC-s tervről van szó. Ez alapján megfontolandó lehet azon betegek esetében is az MLC-vel történő kezelés választása, ahol a tumorméret vagy a céltérfogat regularitása alapján nem ezt a módszert választanánk.

A különböző MLC-s tervek közül a 8 állómezőből álló standard terv bizonyult a legrosszabbnak, egy új, 14 nyalábból álló terv pedig a legjobbnak az ép szövet védelmével kapcsolatos több paraméter tekintetében. Bár ennek fő oka az lehet, hogy csak ennél a tervnél („MLCjav”) optimalizáltam a nyalábsúlyokat, megfontolandó a 14 állómezőből álló új nyalábelrendezés bevezetése MLC-s technika alkalmazása esetén.

Amennyiben a céltérfogat közel esik valamelyik védendő szervhez (pl. szemlencse, agytörzs, látóideg), akkor az is fontos kérdés lehet, hogy ezek a szervek mekkora dózisterhelést kapnak. Ezt – részben amiatt, mert nem voltak kontúrozva a védendő szervek, részben azért, mert csak 12 beteg esetén hasonlítottam össze a különböző terveket – nem vizsgáltam.

A dozimetriai szempontok azért fontosak, mert a különböző korai és kései mellékhatások az ép szövetet érő dózisterhelések miatt alakulnak ki. Ezért a dozimetriai paraméterek vizsgálatán túl érdemes lenne megvizsgálni a tumor környékének későbbi változásait, a betegek túlélési idejét és egyéb élettani ismérveit. Dr. Julow Jenő a Szent János Kórházban számos sztereotaxiás tervet készített el, ezeknek betegeknek a későbbi „életútjáról” is részletes adatok állnak rendelkezésre. Az adatok nagy mennyisége miatt ezt nem dolgoztam fel, de további kutatás tárgyát képezi a témával kapcsolatban, hogy megvizsgálom a kezelt betegek későbbi képi dokumentációit.

További kutatási terület lehet a témakörrel kapcsolatban az is, hogy mikor érdemes sztereotaxiás teleterápiát alkalmazni. Az agydaganatok különböző típusainak kezelésére számos egyéb módszer létezik, például a műtéti megoldás, vagy többféle brachyterápiás kezelés [21]. Vizsgálható lenne, hogy mikor melyik módszer hatásosabb, a Szent János Kórházban erre vonatkozóan is számos kezelt beteg adatait lehetne elemezni.

Számomra a legérdekesebb kérdés a témakörön belül a besugárzás hatása a személyiség és a kognitív képességek változására, ugyanis az agyi területeken a sugárzásnak lehet komoly hatása erre vonatkozóan. A tapasztalatok szerint [22] a kezelés utáni első félévben a személyiség jelentősen megváltozhat, de ez elsősorban a besugarazott térfogat helyén kialakuló ödéma képződésével magyarázható. Az ödéma felszívódása után visszamaradt pszichológiai változásokkal viszont még kevesen foglalkoztak a világon, ezen a területen komoly előrelépést lehet elérni kutatással. Amennyiben az elnyelt dózis kapcsolatba hozható lenne a kognitív képességek megváltozásával, úgy adott esetben megváltozhatna az agyvelőre vonatkozó dóziskorlát, ami nagyban befolyásolná azt, hogy milyen kezelést lehet alkalmazni.

8. Köszönetnyilvánítás

Köszönöm Dr. Major Tibornak, hogy tanácsaival és ötleteivel segítette a diplomamunkám megírását.

Köszönöm Dr. Pesznyák Csillának a sok türelmet és az ötleteket a munkám során, illetve azt, hogy megtanított arra, mire kell odafigyelni a tervezés során.

Köszönöm Dr. Kontra Gábornak, hogy részletesen mesélt a gyorsítók működéséről, illetve rendelkezésre bocsátotta a Radionics tervezőrendszert a kezelési tervek kiértékelése érdekében.

Köszönöm Dr. Viola Árpádnak, hogy az agydaganatokkal kapcsolatos orvosi kérdésekben a segítségemre volt, illetve több céltérfogatot kontúrozott a tervek összehasonlító elemzéséhez.

Köszönöm Dr. Julow Jenőnek az agydaganatok másféle kezelési módszereiről tartott előadását és a hasznos tanácsokat.

Köszönöm Gurdon Balázsnak, hogy a diplomamunkámat alaposan átolvasva segített a szöveg stilisztikai és nyelvtani helyességét elősegíteni.

Végül, de nem utolsósorban köszönöm a barátaimnak és a családomnak, amiért a diplomamunka megírása során végig mellettem álltak.

Czermann Márton

9. Irodalomjegyzék

- [1] *Sztereotaxiás agyi sugársebészet Magyarországon 1991-2009*
Horváth Ákos, Krompecher-émlékelőadás, 2009
- [2] *Orvosi Fizika Tankönyv: Teleterápiás besugárzástervezés napjainkban*
<http://oftankonyv.reak.bme.hu>
- [3] *E. B. Podgorsak: Radiation Physics for Medical Physicist*
Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2006 (ISBN: 1618-7210)
- [4] *Sugárbiológia előadás diái*
Dr. Sáfrány Géza jegyzetei, interneten nem elérhető
- [5] *Dr. med. habil. Szeifert György: A gamma sugársebészet pathológiai alapjairól*
http://www.neuroonkologia.hu/index.php?option=com_content&view=article&id=68&Itemid=80
- [6] *Lars Leksell: Stereotactic radiosurgery*
Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1983;46, pp. 797-803.
- [7] *Kovács Péter és munkatársai (Pécsi Tudományegyetem): Konformális sztereotaxiás együlétes sugársebészeti kezelés: tervértékelési módszerek és eredmények*
<http://www.webio.hu/huon/2011/55/2/0085/0085a.pdf>
- [8] *Lynn J. Verhey et al.: Comparison of radiosurgery treatment modalities based on physical dose distributions*
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 40, No. 2, pp. 497-505, 1998
- [9] *Dr. Fedorcsák Imre: Sztereotaxiás sugársebészet fejlődése – lehetőségek Magyarországon (előadás)*
<http://www.neuroonkologia.hu/eloadasok/2007100506/fedorcsak.pdf>
- [10] *Radionics XKnife Manual*
- [11] *Ian Paddick, M. Sc.: A simple scoring ratio to index the conformity of radiosurgical treatment plans*
J. Neurosurg (Suppl 3) 93, pp. 219-222, 2000
- [12] *Q.-R. Jackie Wu et al.: Quality of coverage: Conformity measures for stereotactic radiosurgery*
Journal of Applied Clinical Medical Physics, Vol. 4., Number 4, fall 2003
- [13] *a Magyar Sugárterápiás Társaság dóziskorlátokra vonatkozó tájékoztató füzet*
(Szerk: Dr. Kahán Zsuzsanna)
- [14] *R. W. Lang et al.: Stereotactic radiotherapy of irregular targets: a comparison between static conformal beams and non-coplanar arcs*
Radiotherapy and Oncology 28 (1993), pp. 241-246.
- [15] *Lukács Ottó: Matematikai statisztika könyv*
Műszaki Könyvkiadó, 2006, ISBN: 963163 036 6
Bolyai sorozat
- [16] *Vargha András: Matematikai statisztika pszichológiai, nyelvészeti és biológiai alkalmazásokkal*
Pólya Kiadó, 2008, ISBN: 9789 6385 8095 5

- [17] *Welch-próba wikipédia szócikk*
<http://hu.wikipedia.org/wiki/Welch-próba>
- [18] *Dr. Pór Gábor: Modern Műszaki diagnosztika*
Egyetemi jegyzet, 2005
- [19] *Measured data requirements for stereotactic radiosurgery beams*
Pinnacle Physics Manual
- [20] *Prescribing, Recording, and Reporting Intensity-Modulated Photon-Beam Therapy (IMRT)*
ICRU Report 83
- [21] *Dr. Julow Jenő tájékoztatása alapján*
- [22] *Dr. Viola Árpád tájékoztatása alapján*