

DIPLOMAMUNKA

Külső és belső besugárzás dózisterveinek kvantitatív
összehasonlítása prosztatadaganatos betegek sugárkezelésénél

Koch Zita

Témavezető: Dr. Major Tibor
Részlegvezető fizikus
Országos Onkológiai Intézet

Konzulens: Dr. Pesznyák Csilla
Egyetemi Docens
BME, Nukleáris Technika
Intézet

BME

2014



Diplomamunka feladat a Fizikus mesterképzési (MSc) szak hallgatói számára

A hallgató neve: Koch Zita		szakiránya: orvosi fizika
A diplomamunkát gondozó (a záróvizsgát szervező) tanszék:		Nukleáris Technika Tanszék
A diplomamunka készítésének helye: Országos Onkológiai Intézet		
A témavezető neve: Dr. Major Tibor		A konzulens neve: Dr. Pesznyák Csilla
– munkahelye: Országos Onkológiai Intézet		(külső témavezető esetén kijelölt tanszéki munkatárs)
– beosztása: részlegvezető fizikus		– beosztása: egyetemi adjunktus
– e-mail címe: major@oncol.hu		– e-mail címe: pesznyak@reak.bme.hu
A diplomamunka címe: Külső és belső besugárzás dózisterveinek kvantitatív összehasonlítása prosztata daganatos betegek sugárkezelésénél		azonosítója: DM-2013-4
<p>A téma rövid leírása, a megoldandó legfontosabb feladatok felsorolása:</p> <p>Korai stádiumú prosztata daganatok sugárterápiás kezelése végezhető külső és belső besugárzással (brachyterápia, BT) is. Mindkét módszernek vannak előnyei és hátrányai. Külső besugárzásnál a modern technikák alkalmazásával a céltérfogat konformálisan besugározható, de a védendő szervek dózisterhelése relatív nagy. Brachyterápiás kezelés során kis aktivitású I-125 izotópokat ültetnek be a prosztatába. A kis energia és a szöveti elnyelődés miatt a környező ép szövetek és védendő szervek dózisterhelése kisebb lesz. Ugyanakkor, a dóziseloszlások homogenitása rosszabb, mint a külső besugárzásnál. A diplomamunka célja a kétféle kezelési módszer dóziseloszlásainak kvantitatív összehasonlítása dózis-térfogat paraméterekkel és minőségi indexekkel. Legfontosabb feladatok: - a témával kapcsolatos publikációk áttekintése, irodalmi adatgyűjtés - brachyterápiás dózistervek kiértékelése dózis-térfogat hisztogramok alapján - a BT-s CT képek importálása a külső tervezőrendszerbe - külső besugárzási tervek elkészítése (konformális, IMRT) - külső dózistervek kiértékelése dózis-térfogat hisztogram alapján - minőségi indexek számolása mindkét besugárzási módszernél - védendő szervek dózisterheléseinek összehasonlítása - integráldózisok becslése és összehasonlítása</p>		
A feladat kiadásának időpontja: 2012. november 15.		
Témavezető vagy tanszéki konzulens aláírása:		A diplomamunka témakiírását jóváhagyom (tanszékvezető aláírása):

Önállósági nyilatkozat

Alulírott Koch Zita, a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem hallgatója kijelentem, hogy ezt a diplomamunkát meg nem engedett segédeszközök nélkül, önállóan, a témavezető irányításával készítettem, és csak a megadott forrásokat használtam fel. Minden olyan részt, melyet szó szerint, vagy azonos értelemben, de átfogalmazva más forrásból vettem, a forrás megadásával jelöltem.

Budapest,

.....

Koch Zita

Tartalom

1. Bevezetés	2
2. A brachyterápia	4
2.1. Prostatadaganatok brachyterápiája	5
2.2. A permanens implantációs brachyterápiája	5
3. A teleterápia.....	10
3.1. Prostatadaganatok konformális terápiája.....	14
3.2. Prostatadaganatok kezelése IMRT-vel	15
4. Célkitűzések	17
5. Módszerek	18
5.1. A tervezőrendszer kiválasztása	18
5.2. A Pinnacle rendszer BT-s modulja	19
5.3. Dózis- előírások és megszorítások	23
5.4. A vizsgált DVH paraméterek, minőségi indexek.....	26
6. Eredmények.....	28
6.1. A konformális TT és az IMRT összehasonlítása a PTV szempontjából.....	28
6.2. A konformális TT és az IMRT összehasonlítása a védendő szervek szempontjából	29
6.3. A konformális TT és a BT összehasonlítása a PTV szempontjából	31
6.4. A konformális TT és a BT összehasonlítása a védendő szervek szempontjából	33
7. Megbeszélés	35
8. Összefoglalás.....	36
Irodalomjegyzék	37

1. Bevezetés

A röntgen- és radioaktív sugárzás felfedezése után nem sokkal, 1904-ben Pierre Curie felfigyelt arra, hogy a rosszindulatú daganatos sejteket gyorsabban pusztítja az ionizáló sugárzás, mint az egészséges szöveteket. Ezután számos kísérletet végeztek a sugárzás hatásának megfigyelésére. Az első kezeléseket az Egyesült Államokban végezték, melyekről a Medical Record 1903. október 17-i száma számol be (Cleaves, 1903.). A múlt század első felében rádiummal és néhány száz kV-os röntgensugárzással történtek a kezelések. A sugárterápiában gyors fejlődés a II. Világháború után kezdődött, amikor megjelentek az első gyógyítás céljára készült elektrongyorsítók, a következő lépcsőt pedig a képalkotó rendszerek fejlődése jelentette. Megjelentek az első metszetképalkotó eljárások, és az ezeken alapuló számítógépes tervezés [1,2].

A sugárkezeléseknek alapvetően két formája van: teleterápia (TT) és brachyterápia (BT).

A teleterápia külső besugárzást jelent: a sugárzás forrása a beteg testén kívül helyezkedik el, a bőrfelszíntől kb. 1 m távolságra. A kezelésekhöz napjainkban leggyakrabban lineáris gyorsítókat használnak, de az utóbbi években kezdtek elterjedni a protongyorsítók is.

Közelbesugárzás, vagy brachyterápia alkalmazásakor a zárt sugárforrásokat a beteg testébe juttatják, testüregbe vagy közvetlenül a szövetbe. Ennek a módszernek az előnye, hogy alkalmazásakor relatív nagy dózis szolgáltatható ki, miközben az ép szövetek és a védendő szervek kis dózisterhelést kapnak. Hátránya azonban, hogy a beavatkozás invazív (azaz olyan eljárásról van szó, amely során a testbe vágás vagy szúrás útján behatolnak), és nem érhető el olyan homogén dóziseloszlás, mint teleterápia alkalmazásakor [3].

Diplomamunkámban az alacsony és közepes kockázatú prosztatadaganatok kezelési lehetőségeit vizsgálom. A lokalizáció választását a betegség gyakorisága indokolja: a Központi Statisztikai Hivatal adatai alapján 1990-ben a prosztatatarák okozta halálozások a negyedik helyen álltak, 2003-ban viszont már a harmadik helyre kerültek, a férfiaknál pedig ez a második leggyakoribb rosszindulatú daganatos megbetegedés [4]. Ezekben a stádiumokban a lehetséges kezelések a műtét, sugárterápia (TT és BT) valamint aktív követés. Grimm és munkatársai összefoglaló munkája alapján ezen lehetőségek közül alacsony kockázat esetén BT-val érhető el a legjobb terápiás eredmény. A közepes kockázatú

betegcsoportban a TT és BT kombinációja ekvivalensnek bizonyult a BT, mint monoterápia alkalmazásával, amik kedvezőbbek voltak a műtéti vagy szimpla TT esetén elért eredményeknél [5].

2. A brachyterápia

A sugárforrások céltérfogathoz (PTV, Planning Target Volume) viszonyított helyzete alapján többféle brachyterápiás technikát különböztetünk meg [3,6,7]:

- Intrakavitális: a sugárforrást applikátorok segítségével testüregekbe juttatják. Ezt a módszert főként nőgyógyászati (méhnyak, méhtest és vagina) és rektum kezeléseknél használják, de az orr különböző üregeiben is ilyen módon végeznek besugárzást.
- Intersticiális: fej-nyaki, agy-, emlő-, és prosztatadaganatok gyógyításakor alkalmazzák, közvetlenül a szövetbe juttatva a sugárforrást. A sugárforrás tű, vagy katéter segítségével kerül a kezelendő szervbe. Magyarul szövetközi besugárzásnak vagy egyszerűen tűzdelésnek hívják.
- Intraluminális kezelés: a nyelőcsövön vagy a légsövön keresztül levezetett vékony műanyag katéter segítségével juttatják be a sugárforrást.
- Felületi BT: a testfelszínen, vagy a felszín közelében elhelyezkedő daganatok (pl. bőr) esetén használható. Speciális alkalmazási területe a szem kötőhártyáján elhelyezkedő daganatok kezelése, ami béta- vagy gamma-sugárzó izotópokkal történik. Más területeken való alkalmazás esetén inkább a béta-sugárzással történő kezelés terjedt el.

Továbbá van egy olyan formája, melyet ma már nem alkalmaznak, de évekkel ezelőtt elterjedt volt:

- Intravaszkuláris besugárzás: érszűkületek kezelésénél mechanikus tágítás után az érfal megvastagodásának, újabb összeszűkülésének megelőzésére alkalmazták.

A BT-s kezelések csoportosíthatók egy másik szempont, a dózisteljesítmény alapján is. Ekkor alacsony (low dose rate, LDR), közepes (medium dose rate, MDR) és nagy (high dose rate, HDR) dózisteljesítményű kezeléseket, illetve sugárforrásokat különböztetünk meg:

- LDR kezeléssel akkor beszélünk, ha a dózisteljesítmény ≤ 2 Gy/óra.
- HDR kezeléssel a dózisteljesítmény ≥ 12 Gy/óra.
- Ha a dózisteljesítmény a két érték közé esik, MDR kezeléssel van szó.

Kifejlesztettek úgynevezett PDR (pulsed dose rate) készülékeket is, amik a HDR-nél körülbelül tízszer kisebb aktivitással dolgoznak, és a kezelés óránkénti frakcionálással történik. Ez a módszer ötvözi a kis dózisteljesítmény kedvező biológiai hatásait és az „afterloading” (utántöltéses) technika nyújtotta előnyöket, viszont igen időigényes.

2.1. Prostatadaganatok brachyterápiája

Prostatakezeléseknél kétfajta BT- használnak, HDR tüzeléseket és permanens implantációs brachyterápiát (PIPB).

HDR kezelésnél tűket szúrnak a beteg prosztatájába. A sugárforrás Ir-192, amely a tűk besúrása és a besugárzástervezés után utántöltéses, ún. „afterloading” technikával és távvezérléssel kerül a tűkbe. A kezelés végén a sugárforrás visszakerül az árnyékolt, biztonságos helyére, a tűket pedig eltávolítják a betegből. A HDR technika előnye, hogy a sugárforrások egyes pozíciókban való tartózkodásának ideje tetszőlegesen megválasztható, így a referencia izodózisfelület jól illeszthető a céltérfogathoz (konformális besugárzás). Ehhez különböző dózisoptimizálási algoritmusokat, ill. inverz tervezési technikát használnak. A HDR technika magasabb kockázatú prostatadaganatok kezelésére alkalmazható.

Alacsony és válogatott közepes kockázatú betegek esetén PIPB-t alkalmaznak, a kezeléskor úgynevezett „seed”-eket ültetnek a prosztatába. A seed-ek kis fém kapszulák (5 mm hosszú, 0,8 mm átmérőjű hengerek), amik tartalmazzák a sugárforrást. I-125 vagy Pd-103 izotópot használnak, amelyek a beavatkozás után véglegesen a prosztatában maradnak.

Az Országos Onkológiai Intézet (OOI) Sugárterápiás Osztályán kezelt prostatadaganatos betegek HDR terápiája a külső besugárzás és a BT kombinációja, a seed-terápia viszont monoterápia, tehát egyedüli besugárzás [7].

2.2. A permanens implantációs brachyterápiája

A kezelés előtt egy-két héttel transzrektális ultrahang (UH) segítségével megméri a prostata térfogatát, amely alapján megbecsülik a beültetendő seed-ek számát. A sugárforrásokat minden kezeléshez egyedileg rendelik meg. A kezelés spinális érzéstelenítésben történik. A beteg előkészítése után UH-detektort vezetnek a végbélbe, mellyel folyamatosan, motorikusan mozgatva 1°-onként legyezőszerűen longitudinális

szeleteket készítenek a prosztatáról és környezetéről. A hosszanti UH-szeleteket továbbítják a SPOT PRO (Sonographic Planning of Oncology (Treatment), Nucletron, Veendaal, Hollandia) tervezőrendszerbe, ami térbeli rekonstrukciót végez (transzverzális, szagittális, koronális síkok). Ezután a transzverzális síkokon az orvos berajzolja a prosztatát, az urethra (húgycső) és a rektum (végbél) kontúráját, majd a szagittális és koronális síkokon ellenőrzi a berajzolt kontúrokat (2.2.1. ábra).

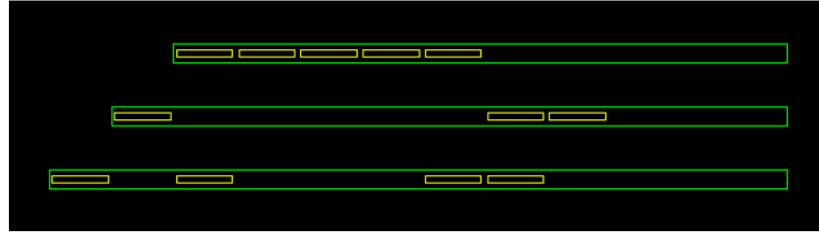


2.2.1. ábra. Berajzolt prostata- (piros), húgycső- (sárga) és végbél-kontúrok (barna) egy szagittálisUH-képen.

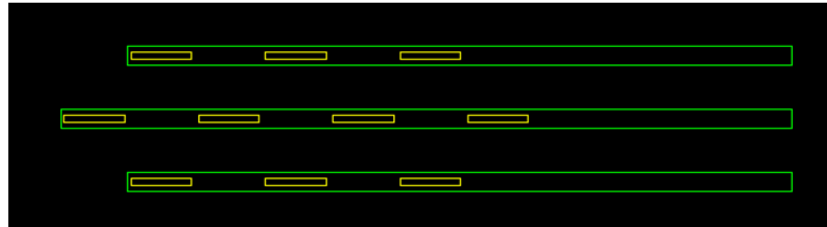
A PTV a teljes prosztatát, az előírt dózis 145 Gy. A kontúrozást követően előtervet készítenek anatómia-alapú inverz optimalizálási módszerrel, az IPSA (Inverse Planning Simulated Annealing) algoritmussal, és a terven szükség esetén manuálisan módosítanak. Az optimális besugárzási terv elérése érdekében dózis-térfogat paramétereket olvasnak le a dózis-térfogat hisztogramról (DVH), melyekből minőségi indexeket számolnak. Ezekre dózis-térfogat megszorításokat alkalmaznak, ugyanúgy, mint a védendő szervekre. A kezelésekhöz használhatnak ún. kötött- vagy szabad seed-eket. A kötött seed-es kezelések esetén az izotópkapszulák egy felszívódó műanyag huzalra vannak felfűzve, és egymástól rögzített távolságra (1 cm) helyezkednek el. A szabad seed-es beültetéseknel a sugárforrások egy kazettában helyezkednek el az inaktív műanyag távtartókkal együtt. A beültetési tervnek megfelelően tetszőlegesen alakíthatók ki seed-távtartó sorozatok. Mindkét esetben a SPOT PRO szoftverrel készülnek az előtervek, a programban be lehet állítani, hogy melyik technikával történik a kezelés. Szabad seed-ek használatakor minden sugárforrás a prosztatán belül kerül elhelyezésre, amit a szoftverben egy 1 mm-es belső zóna alkalmazásával állíthatunk be. Így csökkenthető az esetleges forrás elvándorlás esélye, ami a véráramba

kerüléssel jöhet létre. Kötött seed-ek esetén viszont megengedett, hogy seed-ek kerüljenek a prosztata kontúrán kívülre, mert az egymáshoz kötöttség miatt az elvándorlás lehetősége minimális.

szabad sugárforrás (SSF) technika: tetszőleges forrás elrendezés



kötött sugárforrás (KSF) technika: források 1 cm-es távolságra

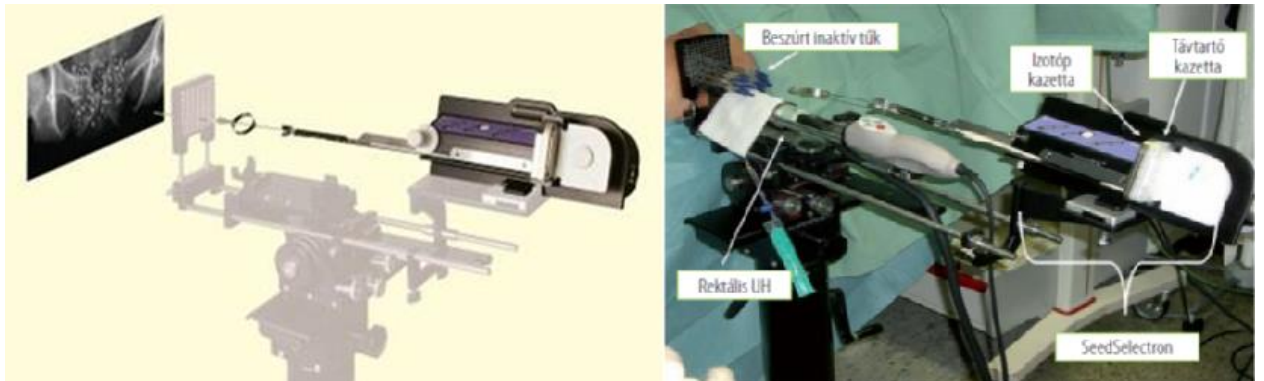


2.2.2. ábra. Seed-ek elrendezése szabad és kötött sugárforrás technikánál.

Szabad seed-ek használatakor az optimális sugárforrás-távartó sorozat megválasztásához az előterv nyújt segítséget, amely meghatározza a tűk és sugárforrások tervezett számát és helyzetét. Ezután valós idejű, ún. élő UH-képen nyomon követik a tűk beszúrását. A beszúrt tű helyzetének megfelelően módosítják a tervezett tű helyzetét. Minden változtatás után a besugárzási terv valós időben módosul. Az összes tű elhelyezését követően ellenőrzik a végleges besugárzási tervet, és szükség esetén manuálisan javítanak rajta a sugárforrások és tűk helyzetének változtatásával. Ha ezzel elkészültek, akkor kezdődik a seed-ek betöltése a tűkbe. A beültetés a seedSelectron készülékkel (2.2.3. ábra) motorikusan, de manuálisan vezérelve történik, UH-os képalkotással ellenőrizve. A készülék egyesével minden tűnél összeállítja a tervezett sugárforrás-távartó sorozatot, és ezt egy vezérlődrót segítségével az összekötő tubuson keresztül a tűbe tolja. Kihúzza a tűt, majd visszahúzza a drótot. Ezt a folyamatot az összes tűre elvégzik, majd sugárvédelmi dózismérővel ellenőrzik a beültetés során használt eszközöket, hogy nem maradt-e bennük sugárforrás.

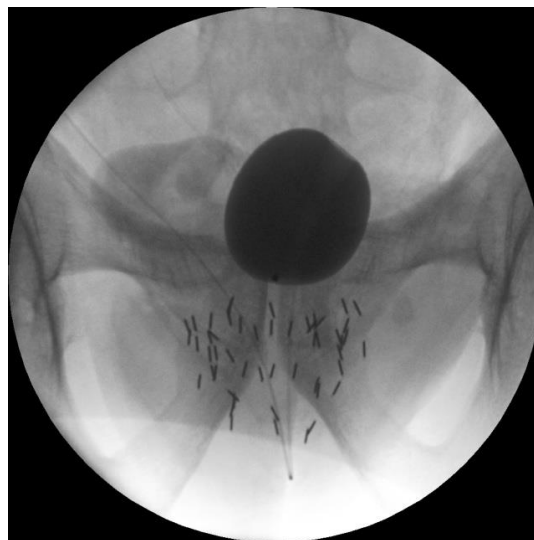
A kötött seed-ek használata ettől annyiban különbözik, hogy az előterv alapján előre betöltik a sugárforrásokat a tűkbe, majd azokat egyesével manuálisan szúrják be a kijelölt pozíciókba.

Így egyszerre csak egy tű van a prosztatában, az orvos kézzel tolja ki belőle a sugárforrásokat, az inaktív tűt pedig eltávolítja.



2.2.3. ábra. A seed-ek beültetése a seedSelectron készülékkel sematikusan (balra) és a valóságban (jobbra).

A tűzdelés végén a prosztatáról és környezetéről RTG-felvételt készítenek, és ellenőrzik a beültetett seed-ek számát és helyzetét (2.2.4. ábra). A beültetést követő napon CT-, majd négy hét elteltével CT- és MR-felvételt készítenek a betegről, 3 mm-es szelettávolsággal, a seed-ek számának és helyzetének ellenőrzésére. A CT-felvételt a seed-ek felismerésére, az MR-t pedig a prostata kontúr berajzolására használják.



2.2.4. ábra. A beültetett seed-ek RTG-képen, felettük a hólyagkatéter kontrasztanyaggal feltöltött ballonja.

Az OOI-ben a PIPB kezeléseket I-125 izotóppal végzik, melynek felező rétegvastagsága szövetben kb. 2 cm, ólomban 0,02 mm, így nincs szükség különleges sugárvédelmi szabályok alkalmazására, a beteg környezetében a sugárterhelés nem jelentős [7,8].

Az OOI-ben 2008 óta alkalmazzák a módszert. 2011 szeptemberéig szabad seed-eket használtak, így 79 beteget kezeltek. Az átlagos seed szám 54 (mimimum 30, maximum 78), a sugárforrások medián aktivitása 0,49 mCi (0,41-0,55 mCi) volt. 2011 szeptemberétől kötött seed-eket használnak, a dolgozatom elkészüléséig 126 beteg kezelése történt meg ezzel a módszerrel. Ennél a technikánál átlagosan 48 (minimum 31, maximum 67) sugárforrást ültettek be 0,56 mCi medián aktivitással (0,51-0,56 mCi).

A legújabb kutatások középpontjában az egy frakciós HDR kezelés áll, mely során 19 Gy-t szolgáltatnak ki a céltérfogatra. Ez 90 Gy biológiailag effektív dózissal ekvivalens, amennyiben 2 Gy frakciónkénti dózissal számolunk a lineáris kvadratikus modellben, $\alpha/\beta=1,2$ Gy-t feltételezve [9,10]. Ezzel a technikával kiküszöbölhetővé válna az izotópok elmozdulásának lehetősége, így pontosabbá válna a dózis kiszolgálás, valamint a több hónapos kezelési idő pár percre csökken. Az afterloading technikának köszönhetően a személyzet nincs kitéve sugárterhelésnek, és a beteg a kezelés után úgy hagyja el a műtőt, hogy a sugárforrásokat eltávolítják belőle.

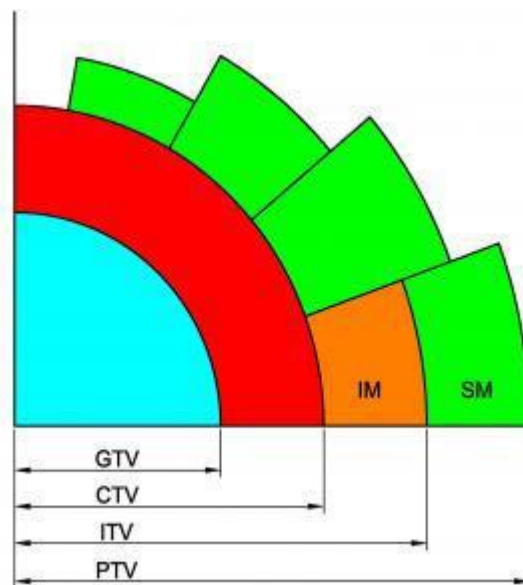
3. A teleterápia

A teleterápiának számos módszere ismert, ilyenek a konformális technika, az intenzitás modulált (IMRT), a képvezérelt (IGRT) és a légzésvezérelt sugárterápia. Dolgozatomban a konformális terápiát és az IMRT-t tárgyalom részletesebben.

Konformális terápia esetén a dóziseloszlást optimálisan ráillesztik a háromdimenziós célterület alakjára, miközben minimálisra csökkentik az ép szövet dózisterhelését.

IMRT-nél a mezők intenzitása nem egyenletes, hanem optimalizáló eljárásokkal meghatározott módon kétdimenziósan modulált. Ezzel a módszerrel a dóziseloszlás konformalitása tovább növelhető, és a védendő szervek dózisterhelése pedig még alacsonyabban tartható. A technika előnye különösen szembeűnő olyan szabálytalan céltérfoogat esetében, amikor az körbeveszi a védendő szervet. Konkáv alakú céltérfoogat gyakorlatilag csak IMRT technikával sugarazható be megfelelő módon.

A teleterápiás módszerek hatásosságának és biztonságosságának érdekében nagyon fontos a céltérfoogat és a védendő szervek pontos meghatározása. Ez CT-felvétel alapján történik. Már a képalkotáskor úgy kell beállítani a beteg fektetését, valamint rögzítését, hogy az a kezelés teljes időszaka alatt reprodukálható legyen. A különböző célterületek definíciója az ICRU 50-ben és 62-ben található meg [11, 12]:



3.1. ábra. Különböző céltérfoogatok definíciójának szemléltetése.

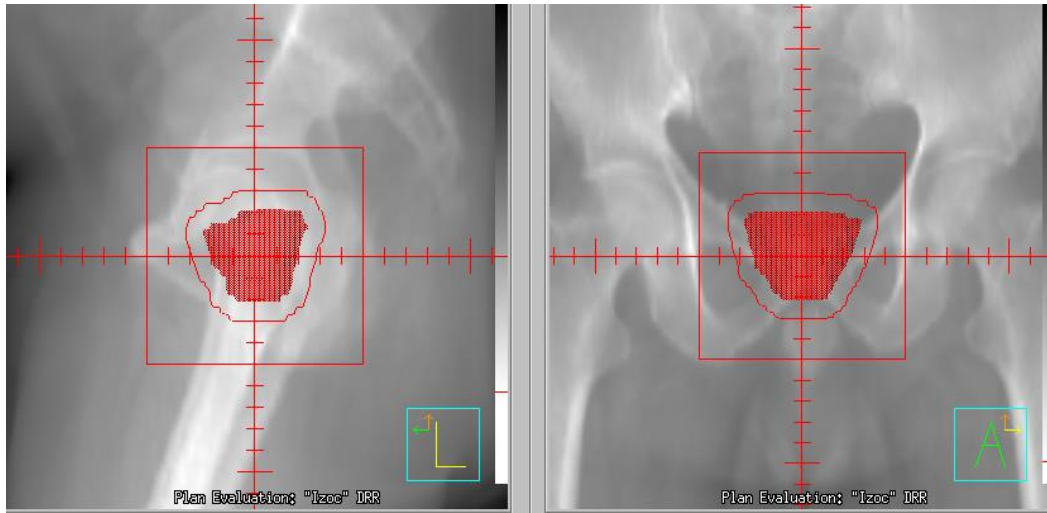
- Gross tumor volume (GTV) - a fizikailag kimutatható (tapintással, röntgenfelvétellel, CT-vel, MRI-vel, stb.) tumor térfogat.
- Clinical target volume (CTV) - ebben a térfogatban még található szórt tumoros sejtek, valamint a beteg szervek környezetében található nyirokcsomók. A CTV kiterjedésére csak a tumor elhelyezkedése alapján klinikai tapasztalatból lehet következtetni, fizikai módszerekkel nem mutatható ki.
- Organ-at-risk (OAR)– védendő szervek közös elnevezése, sugárkezelt testtájtól függően más-más szervek tartoznak ide.
- Biztonsági zóna segítségével figyelembe vehetők a beállítási pontatlanságok, az ICRU 62 alapján két részre osztható ez a terület:
 1. Internal margin (IM) -a tumor méretének, mozgásának és alakjának a fiziológiás tulajdonságait veszi figyelembe.
 2. Setup margin (SM) -figyelembe veszi a beteg pozicionálásából adódó pontatlanságokat és a műszaki tényezőktől függő bizonytalanságokat, valamint az emberi hibát.
- Internal target volume (ITV): $ITV = CTV + IM$.
- Planning target volume (PTV) tartalmazza a GTV-t, a CTV-t és a biztonsági zónát, amelynek az a feladata, hogy kompenzálja a szerv, a tumor illetve a betegmozgást, valamint a beállítási hibákat, $PTV = ITV + SM$.
- Treated volume (TV) - az a besugárzott terület, amelyet a 95%-os izodózis görbe határol.
- Irradiated volume (IRV)- az összes olyan sugárzást kapott terület, (ez már normál szöveteket is tartalmaz) amelyet az 50%-os izodózis görbék határolnak.
- Planning organ at risk volume (PRV): $PRV = OAR + \text{biztonsági zóna}$ (figyelembe veszi a védendő szervek mozgásából eredő bizonytalanságot).

Az első lépés a besugárzástervezésben a különböző céltérfogatok meghatározása. Ez az orvos feladata, a GTV és a PTV kerül berajzolásra a CT-n.



3.2. ábra. A PTV (piros), rektum (barna), hólyag (sárga) és a csípőízületek (narancs és zöld) kontúrja transzverzális, szagittális és koronális metszeten.

Következő lépés a tervezés. A mezőket manuálisan vesszük fel, majd kiszámoljuk a dóziseloszlást. A kész tervek kiértékelése a DVH alapján történik. Dózis-térfogat paramétereket olvasunk le mind a PTV-re, mind a védendő szervekre vonatkozóan, és összevetjük a protokollbeli előírással. Amennyiben a dózis-eloszlás nem megfelelő, a sugárnyalábok beesési szögét, a mezők súlyozását vagy a mezők számát változtathatjuk, majd újra kiszámoljuk a dóziseloszlást. Ha minden paraméter megfelelő, a tervet elfogadjuk, és ellenőrzés után a „record and verify” rendszer segítségével eljuttatjuk a szimulátor és besugárzó készülék vezérlő-számítógépére. A szimulátor izocentrikusan beállított röntgen- vagy CT-készülék, ami a terápiás készülék minden mozgását utánozni tudja, és minden mező beállítható, átvilágítással kontrollálható, valamint dokumentálható. Itt a betegen beállítják a mezőket, és ellenőrzik, hogy a szimulátor alatt készített mezőellenőrző felvétel megegyezik-e a tervezőrendszer által készített digitálisan rekonstruált röntgenfelvétellel (DRR). A kezelés megkezdése előtt a tervet ellenőrizni kell a besugárzó készülék alatt is. Készülhet mezőellenőrző film vagy használhatunk elektronikus mezőellenőrzésre szolgáló berendezést is. Az így elkészült képet újból össze kell hasonlítani a szimulátor felvétellel és a DRR képpel, és csak ezután kezdődhet el a kezelés [13,14].



3.3. ábra. DRR képek a tervezőrendszerben.

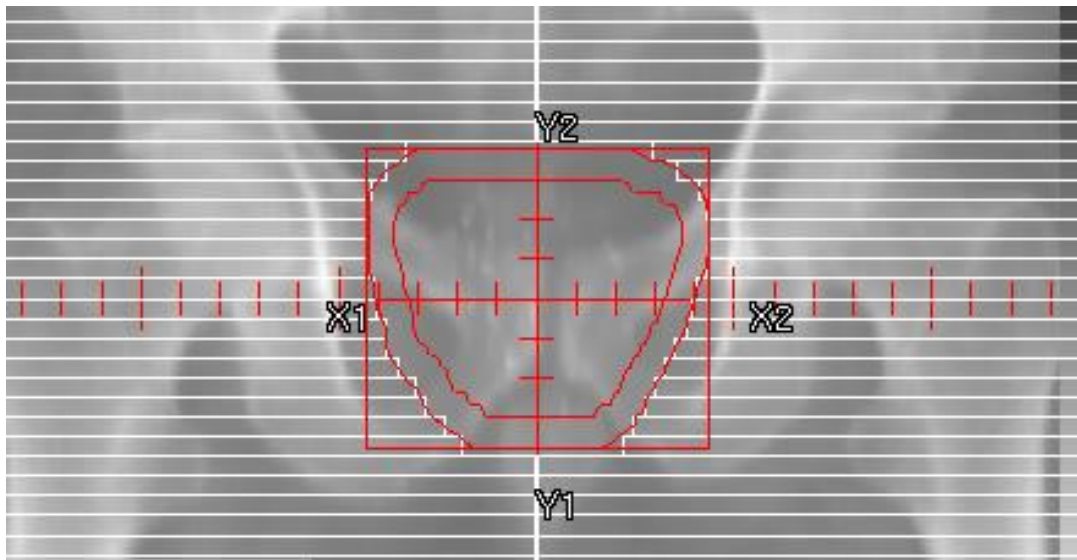
Az OOI-ben rendelkezésre álló sugárterápiás besugárzástervező rendszer a Pinnacle³ v8.0 (Philips, Hollandia). A tervezőrendszerek három különböző típusú algoritmussal képesek fotonnyaláb dóziseloszlását számolni:

- Mérés-alapú számolási algoritmussal (Clarkson).
- Modell-alapú algoritmusokkal, amelyek a ceruzanyaláb konvolúciós modellt használják, és az inhomogenitások hatásának korrigálásához elsődlegesen az ekvivalens szabad úthosszt veszik figyelembe. Az oldalirányú elektron és foton transzport változásait nem modellezik (oldalra szórás nincs).
- Modell-alapú algoritmusokkal, amelyek elsődlegesen a pont-kernel konvolúciós/szuperpozíciós modellt használják, 3D-ben figyelembe veszik a primer és szekunder sugárzás transzportját a páciensben, a nyaláb intenzitásának változását a páciens felületén, a szöveti inhomogenitások dóziszra gyakorolt hatását és a blokkal vagy MLC-vel kialakított irreguláris mezők méretének változását. Az oldalirányú elektron és foton transzport változásait közelítéssel modellezik (oldalra szórással).

A Pinnacle tervezőrendszer számolási algoritmusának alapja a konvolúciós/szuperpozíciós modell [13].

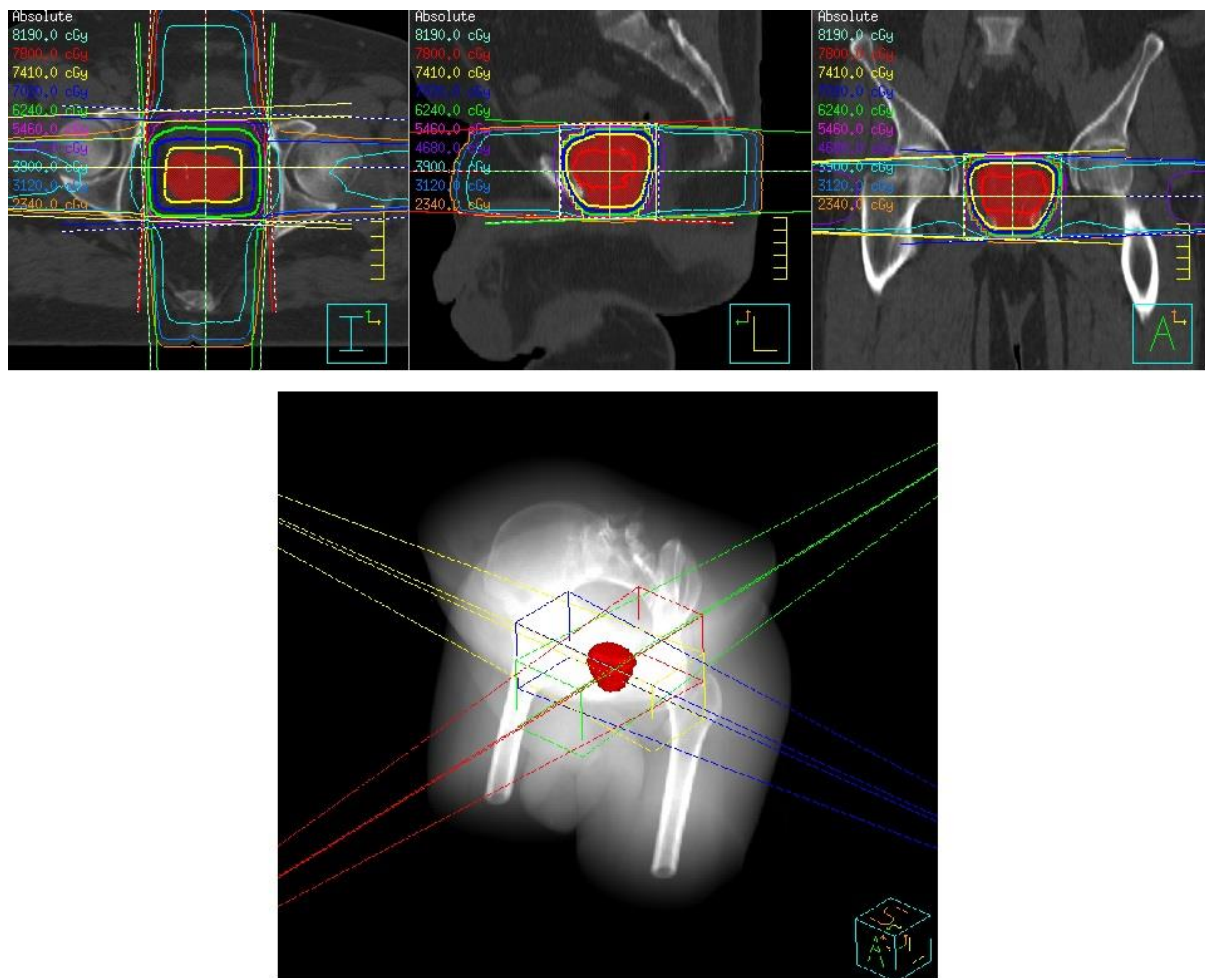
3.1. **Prosztatadaganatok konformális terápiaja**

A konformális terápiaát álló mezőkkel és multi-leaf kollimátorral (MLC) valósítjuk meg, így statikus konformális terápiaőról beszélünk. Az MLC-vel csökken a TV és az IRV, mivel kisebb lesz a belépési kapu. Az MLC közelíti a PTV-t a TV-hez, ezzel csökken az ép szövetek sugárterhelése.



3.1.1. ábra. A prosztata kontúrja, körülötte 8 mm-es margóval az MLC-k.

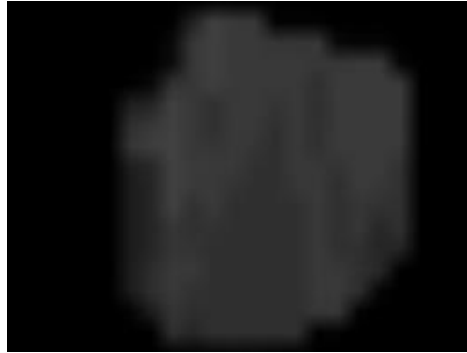
A kezelés frakcionáltan történik, 2 Gy frakciódózissal, kis kockázatú tumor esetén 37 frakcióban, tehát a teljes kiszolgáltatott dózis 74 Gy, közepes kockázat esetén pedig 39 frakcióban, vagyis a PTV 78 Gy dózist kap. A kismencedei tervek "forward" módon, négy mezős ún. box technikával készülnek, egy laterális és egy anterior-poszterior nyalábpár segítségével alakítják ki a megfelelő dóziseloszlást. A mezők izocentrikusak, az izocentrum a PTV geometriai középpontjában helyezkedik el. Minden mező nagyenergiás, az OOI-ben rendelkezésre álló besugárzó készülékek esetén ez 18 MV, és minden mezőn MLC-t alkalmazunk, amiket 8 mm-es margóval illesztünk a PTV-re. Mivel az átlag betegek laterálisan szélesebbek, mint anterior-poszterior irányban, a négy mező nem egyformán súlyozott, a laterális mezők a besugárzástervezési protokoll szerint 27-27 %-kal, az anterior-poszterior mezők pedig 23-23 %-kal járulnak hozzá a kialakított dóziseloszláshoz.



3.1.2. ábra. A PTV kontúrja (piros), és a rá illesztett mezők 2D metszeteken az izodózis vonalakkal, és 3D rekonstrukció a PTV és a mezők egymáshoz viszonyított helyzetével konformális terápia esetén.

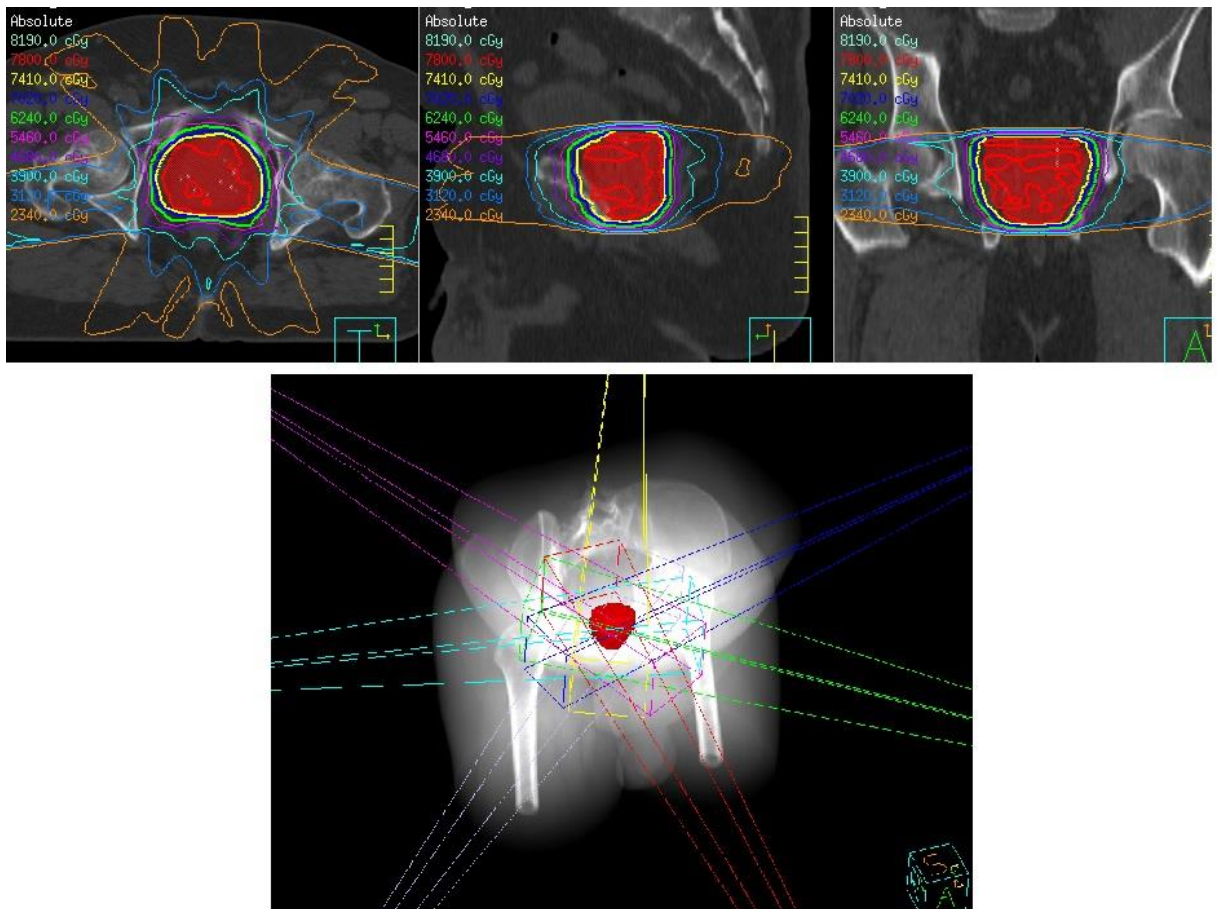
3.2. Prostatadaganatok kezelése IMRT-vel

IMRT többféleképpen valósítható meg. Az OOI-ben működő gyorsítók hagyományos MLC-kel vannak felszerelve, ami statikus IMRT besugárzást tesz lehetővé. Ezt az ún. „step and shoot” technikával valósítják meg, melynek során a besugárzás alatt a gyorsító egyik eleme sem mozog. Tervezéskor ún. inverz besugárzástervezést használunk, térfogati dóziszfeltételek és dózisoptimalizáló algoritmusok használatával számoljuk ki a mezőnkénti nem-egyenletes intenzitásokat, amelyek biztosítják majd a kívánt dóziseloszlást.



3.2.1. ábra. Egy mező intenzitás térképe.

A dozírozás a konformális terápiával megegyező módon történik, 2 Gy frakciódózissal, kis kockázatú tumor esetén 37 frakcióban 74 Gy-ig, közepes kockázat esetén pedig 39 frakcióban 78 Gy-ig. Hét mezőt használunk, amiket ekvidisztánsan helyezünk el 0° , 52° , 104° , 156° , 208° , 260° , és 312° -nál. A mezők izocentrikusak, az izocentrum a PTV geometriai középpontjában helyezkedik el. A besugárzás kisenergiás, vagyis 6 MV- s nyalábokkal történik.



3.2.2. ábra. A PTV kontúrja (piros), és a rá illesztett mezők 2D metszeten az izodózis vonalakkal, és 3D rekonstrukció a PTV és a mezők egymáshoz viszonyított helyzetével konformális terápia esetén.

4. Célkitűzések

Az Országos Onkológiai Intézetben elérhető sugárterápiás kezelési formák az LDR BT, a konformális TT és az IMRT. Diplomamunkám célja ezen technikák dozimetriai szempontból történő összehasonlítása a céltérfogat és a védendő szervek tekintetében.

Ennek érdekében a következő feladatokat kellett elvégezniem:

- A Pinnacle besugárzástervező rendszer BT-s moduljának tervezésre alkalmassá tétele;
- A prosztatátűzdelésnél használt sugárforrások fizikai és dozimetriai adatainak bevitele és a számolási algoritmus ellenőrzése;
- A kezelési CT képeknek a tervezőrendszerbe történő importálása, majd a sugárforrások helyzetének egyenkénti azonosítása;
- A BT-s dóziseloszlások kiszámolása és a tervek kvantitatív elemzése;
- Minden beteg CT adataira külső besugárzási terv elkészítés konformális és IMRT technikával;
- A külső sugártervek kvantitatív elemzése;
- A BT-s és külső besugárzási tervek dózisparamétereinek statisztikai módszerekkel történő összehasonlítása a céltérfogat ellátottság és a védendő szervek tekintetében.

5. Módszerek

Diplomamunkám elkészítéséhez olyan betegek CT-képeire volt szükségem, akiket alacsony vagy közepes kockázatú prosztatárákkal diagnosztizáltak, majd sugárterápiával kezeltek. Az OOI-ben ezen betegcsoport terápiája elsődlegesen PIPB-val történik, így az ilyen típusú kezelésben részesített betegek közül választottam ki véletlenszerűen tízet.

A kiválasztott betegek között vannak szabad- illetve kötött seed-estechnikával kezelt betegek is. A szakirodalomban számos cikk található, ami a két technikát hasonítja össze. A vizsgálatok alapján szignifikáns különbség van közöttük az implantációt követő seed elvándorlás [15], az előtérre és a 4 hetes utótérre vonatkozó dózistérfogat paraméterek [16, 17] és a biokémiai kiújulás valószínűségének [18] tekintetében. Ugyanakkor azt is megmutatták, hogy a különböző technikák sajátosságainak figyelembevételével készített tervek dózistérfogat jellemzői között nincs szignifikáns eltérés [18]. Diplomamunkámnak nem célja a PIPB-val kezelt betegek implantációs- és utótérvének összehasonlítása, így a beültetett seed-ek típusától függetlenül a beválasztáskor homogén betegcsoportnak tekintetem a PIPB-val kezelt pácienseket.

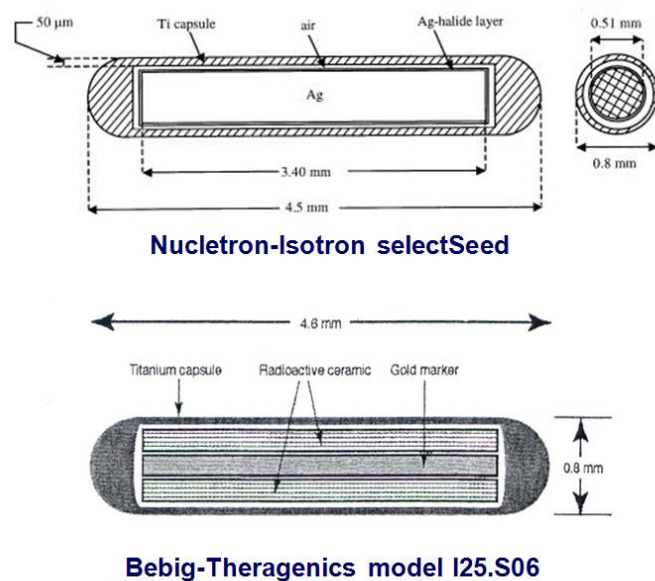
5.1. A tervezőrendszer kiválasztása

Vizsgálatom célja az, hogy a különböző típusú sugárterápiás kezelések dozimetriai jellemzőit kvantitatívan hasonlítsam össze. Az összehasonlítás torzítatlanságának érdekében a vizsgálatot azonos céltérfogatokra készített tervekkel célszerű végezni. Mint azt a 2.2. és 3. fejezetben leírtam, a BT-s és TT-s kezelések tervezése különböző szoftver segítségével történik, ezek között azonban nem lehetséges a DICOM-RT fájlok átvitele. A SPOT PRO tervezőrendszert kifejezetten BT-s tervezésre fejlesztették ki, míg a TT-s terveket a Pinnacle rendszerben készítjük. A Pinnacle-nek van egy modulja, ami képes BT-s számolásokat végezni. A modulban a források manuális elhelyezése után a dóziseloszlás kiszámítására lehetőség van, azonban a gyártó nem fejlesztette tovább a szoftver ezen részét, nincs beépített seed felismerő algoritmus, és inverz optimalizálást sem lehet végezni. Új BT-s terv így nem készíthető, viszont utótér dóziseloszlásának kiszámolására és kiértékelésére a program alkalmas. A vizsgálatához a kiválasztott betegek 4 hetes CT-képkészleteit használtam, mivel a TT-s tervek minden esetben CT-alapúak. Ez viszont már a beültetést követően készült, jól kivehetőek a beültetett források, így az utótérvet a Pinnacle rendszerrel is el tudtam készíteni a beültetett seed-ek megkeresésével.

Tehát az összehasonlításhoz a választanom kellett a SPOT PRO és a Pinnacle szoftverek között, annak érdekében, hogy kiküszöböljem a dupla kontúrozás okozta hibát. A Pinnacle tervezőrendszer bizonyult megfelelő választásnak, mivel abban a kontúrok berajzolása után BT-s és TT-s terv egyaránt készíthető.

5.2. A Pinnacle rendszer BT-s modulja

A Pinnacle rendszer BT-s modulját korábban nem használták, így abban nem voltak definiálva a dóziseloszlás számoláshoz szükséges seed paraméterek. Első feladatomban tehát az izotópok adatainak beadása, majd azok validálása volt.



5.2.1. ábra. Az OOI-ben használt seed-ek felépítése, fizikai paraméterei.

A seed-ek körül kialakuló dózistér meghatározására a tervezőrendszerek az ún. TG-43-as formalizmust használják [20]. A formalizmus szerint a kialakuló dózistér vonalforrás esetén a következő képlet alapján határozható meg:

$$\dot{D}(r, \Theta) = S_k \cdot \Lambda \cdot \frac{G(r, \Theta)}{G(r_0, \Theta_0)} \cdot g(r) \cdot F(r, \Theta).$$

A képletben szereplő paraméterek rendre:

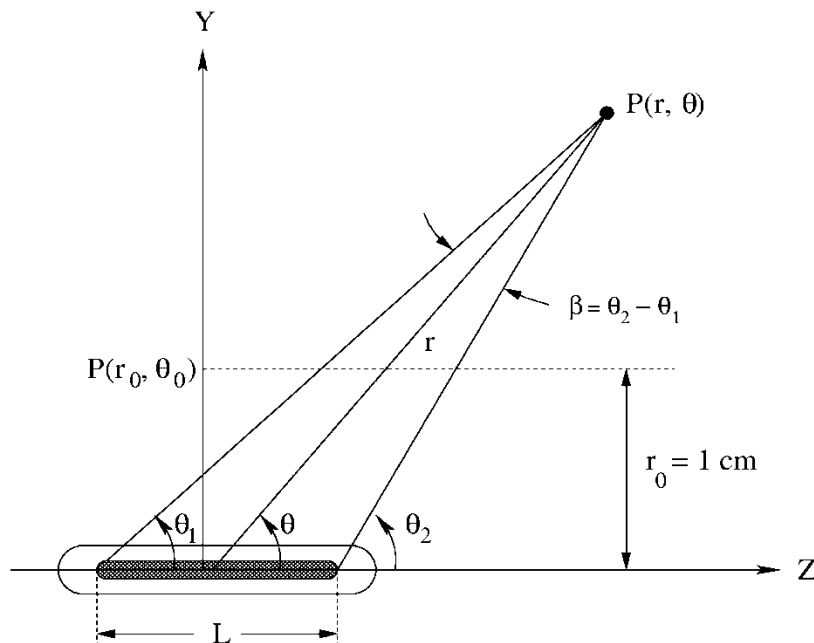
- S_k : levegő-kerma erősség. Jellemzi a forraserőséget, méréssel határozható meg. Megegyezik a levegő-kerma teljesítménnyel 1 m-en.

$$S_k(U) = 1.27 \cdot A(\text{mCi})$$

- Λ : dózisteljesítmény állandó. Egységnyi levegő-kerma erősségű forrás dózisteljesítménye vízben, a forrástól 1 cm-re a forrásra merőleges egyenes mentén.
- $G(r, \Theta)$: geometria-függvény. Figyelembe veszi a forráson belüli aktivitás-eloszlást, de a kapszulán belüli foton elnyelődést és szóródást nem. Vonalforrásra alakja a következő:

$$G(r, \Theta) = \begin{cases} \frac{\beta}{L \cdot r \cdot \sin\theta}, & \text{ha } \theta \neq 0 \\ \frac{1}{r^2 - \frac{L^2}{4}}, & \text{ha } \theta = 0, \pi \end{cases}$$

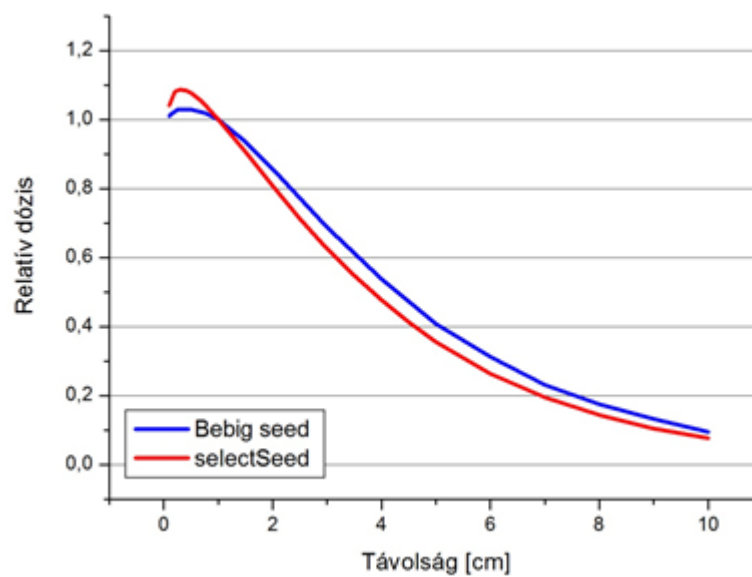
ahol a paraméterek jelentése az 5.2.2. ábra alapján egyértelműen leolvasható.



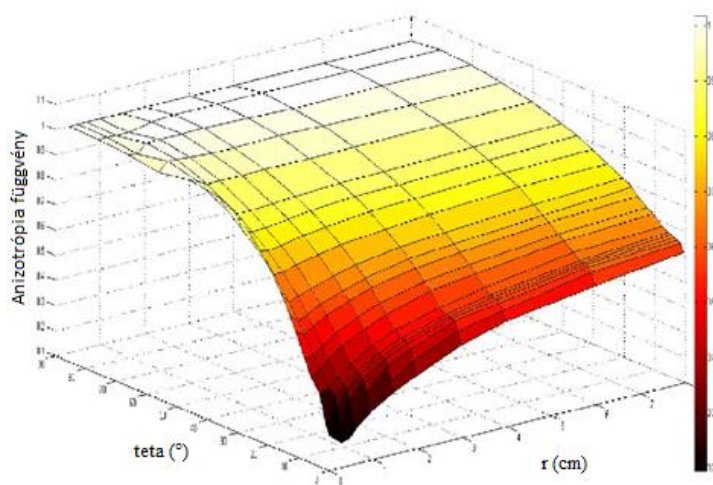
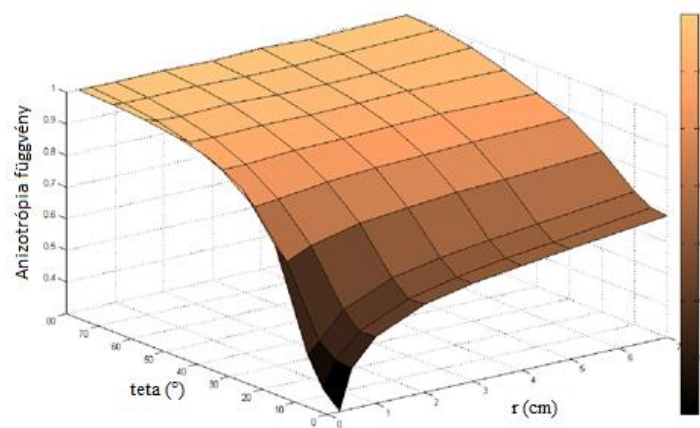
5.2.2. ábra. A geometria-függvény képletében szereplő paraméterek szemléltetése: $P(r_0, \Theta_0)$: a referenciapont, $P(r, \Theta)$: a vizsgált pont, r : távolság, Θ : polárszög.

- $g(r)$: sugárirányú dózis-függvény. A közegben való elnyelődést és a szóródást veszi figyelembe a forrásra merőleges egyenes mentén.
- $F(r, \Theta)$: anizotrópia-függvény. Figyelembe veszi a forrás körüli dóziseloszlás anizotrópiáját, beleértve a közegben történő elnyelődést és szórást.

A geometria függvény a seed aktív hosszának ismeretében a fenti képlet alapján számolható. Bebig seed esetén ez $L=3,5$ mm, SelectSeed-re pedig $L=3,4$ mm. A dózisteljesítmény állandó értékét a gyártók megadták: $\Lambda_{\text{Bebig}} = 1,012 \text{ cGy}/h \cdot U$ és $\Lambda_{\text{SelectSeed}} = 0,954 \text{ cGy}/h \cdot U$ ($1 U = 1 \text{ cGy cm}^2 \text{ h}^{-1}$). A sugárirányú dózis-függvényt és az anizotrópia függvényt mérésekkel és Monte-Carlo modellezéssel meghatározták és táblázatos formában a felhasználók rendelkezésére bocsátották [21]. Ezeket az 5.2.3. és 5.2.4. ábrán ábrázoltam a Matlab R2009B programmal, mindkét alkalmazott seed típusra.



5.2.3. ábra. Sugárirányú dózis-függvény: a relatív dózis a távolság függvényében.



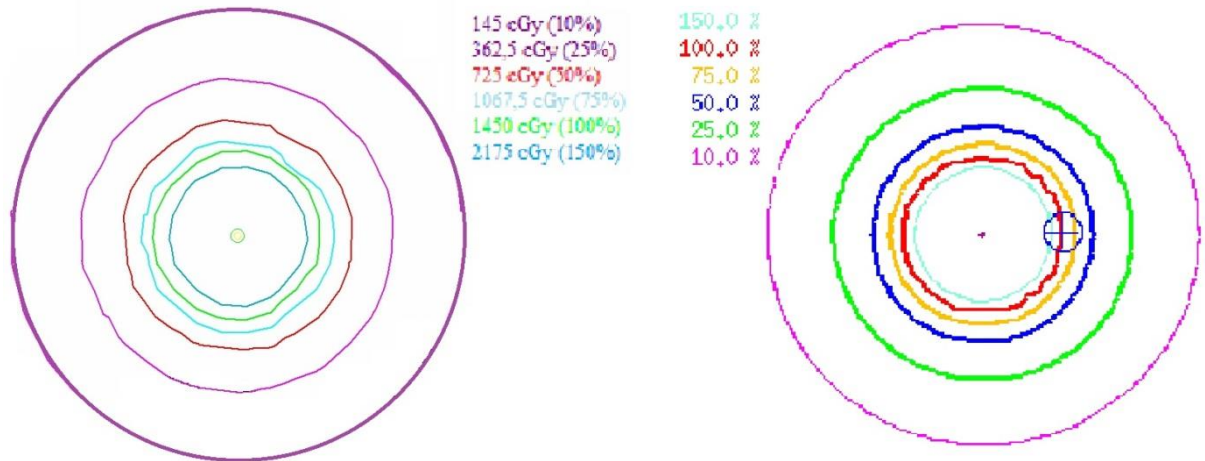
5.2.4. ábra. Anizotrópia-függvény alakja a távolság és a polárszög szerint Bebig seed-re (fent) és selectSeed-re (lent).

Ezeknek a paramétereknek a bevitele után már a Pinnacle tervezőrendszer is tudott seed körül kialakuló dóziseloszlást számolni. Ellenőrzésképpen végeztem egy összehasonlítást. A két program által azonos aktivitású seed-re számolt dóziseloszlások izodózis görbéinek a seed középpontjától mért távolságát megmértem a transzverzális metszeten, és összevettem a kapott értékeket. A mérést minden esetben ötször végeztem el, majd az átlag értékeket vettem, melyek a következő táblázatban láthatók:

Izodózis görbe	SPOT PRO (mm)	Pinnacle (mm)	Eltérés (mm)
10 %	27.5	27.6	0.1
25 %	18.6	18.9	0.3
50 %	14	14.1	0.1
75 %	11	11.7	0.7
100 %	10	10	0
150 %	8.6	8.7	0.1

5.2.1. táblázat. Az izodózis görbék távolsága a seed középpontjától transzverzális metszeten.

Látható, hogy az eltérések minimálisak, akár a távolság leolvasásának pontatlansága is okozhatja a különbséget. A seed-ek dózisterét mutatja az 5.2.5. ábra. Ezek alapján azt a konklúziót vontam le, hogy a Pinnacle rendszer BT-s modulja alkalmas az utótervek elkészítésére.



5.2.5. ábra. Egy seed körül kialakuló dózistér a SPOT PRO (balra) és a Pinnacle (jobbra) rendszerben.

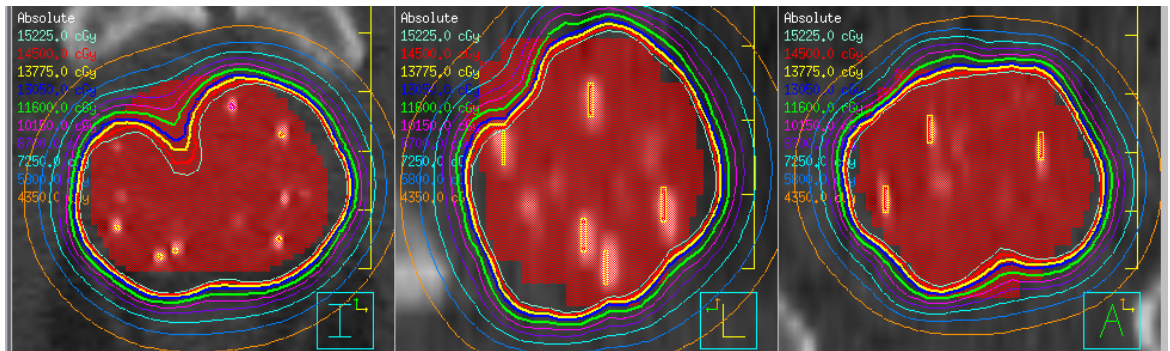
5.3. Dózis- előírások és megszorítások

Miután a tervezőrendszert előkészítettem és a betegeket kiválasztottam, elkezdhettem a tervezést.

Először az orvosnak be kellett rajzolnia a kontúrokat. BT esetén a céltérfogat a teljes prosztatata, biztonsági margó alkalmazására nincs szükség, mivel nem áll fenn a mozgásból és a betegfektetésből adódó pontatlanság. Ezzel szemben TT-nál már szükség van a biztonsági margók alkalmazására a 3. fejezetben leírtak szerint. Az orvos ezért a prosztatata kontúrját rajzolta be, BT tervezésekor ez volt a PTV, és ezt 5 mm-es margóval kiterjesztve kaptam meg a TT-s PTV-t. A védendő szervek PIPB-nél a rektum és a húgycső, TT esetén pedig a rektum, a hólyag és a csípőízületek. Dolgozatomban a rektum, a hólyag és a csípőízületek terhelését vizsgálom, a húgycső a CT-képeken egyrészt nem kivehető, másrészt, mivel áthalad a prosztatán, TT alkalmazásával nem is védhető, így vizsgálatom arra nem terjedt ki.

Először a BT-s utótervet készítettem el. Mivel a Pinnacle program nem képes az izotópok automatikus felismerésére, nekem kellett megkeresnem és bejelölnöm azokat. A seed-eket egyesével adtam hozzá a képekhez, majd a dóziseloszlás meghatározásához megadtam a beültetéskor mért aktivitást. A kiválasztott betegek esetén a beültetett seed szám átlagosan 45

volt, a seed-ek átlagos aktivitása pedig 0,529 mCi. Az elhelyezett seed-ek, és a kialakuló dózistér a következő ábrán látható:



5.3.1. ábra. A prosztata kontúrja (piros), sárgával az elhelyezett seed-ek és az izodózis vonalak.

Az utóterv tulajdonképpen az implantációs terv verifikációja, a beültetett seed-ek elhelyezkedésének, és ezáltal a dóziseloszlásnak az ellenőrzésére szolgál, ez adja meg a végleges dóziseloszlást az izotópok végső helyzetének és a prosztata ödéma utáni térfogatának figyelembevételével. A beültetéskor a PTV-re és a védendő szervekre különböző dóziselőírásoknak és dózismegszorításoknak megfelelően készítik el a tervet. A prosztata felszínére normalizált dózis 145 Gy, a rektum 2 cm^3 -ének illetve $0,1 \text{ cm}^3$ -ének megengedett dózisa 145 Gy illetve 200 Gy, a húgycső térfogatának 10 %-a illetve 30 %-a pedig nem kaphat többet a referenciadózis 150 %-ánál, illetve 130 %-ánál.

A BT-s tervek után elkészítettem a TT-s terveket is. A konformális tervezéssel kezdtem. A berajzolt prosztata kontúrból először 5 mm-es kiterjesztéssel előállítottam a PTV-t, majd a 3.1. fejezetben leírtak szerint hozzáadtam a négy mezőt. A terveket $39 \times 2 \text{ Gy}$ előírással készítettem, vagyis 78 Gy dózissal láttam el a céltérfogatot. A kész tervet DVH-n elemeztem, és akkor fogadtam el, ha a PTV-nek legalább a 95%-a megkapta a referenciadózist, de a maximális dózis nem volt nagyobb 85 Gy-nél. A védendő szervek tekintetében a dózismegszorítások a következők voltak: a hólyag és a rektum térfogatának 50 %-a nem kaphat többet a referencia dózis 50 %-ánál, illetve térfogatuk 75 %-a nem kaphat többet, mint a referencia dózis 15 %-a, a csípőízületek térfogatának 50 %-a pedig maximum a referencia dózis 10 %-át kaphatja. A tervezőrendszer a szövetsűrűség alapján számolja a nyalábok terjedését, amit a CT-képeken Hounsfield egységekben mérünk. Mivel ezek a tervek PIPB-bal kezelt betegek CT-képeire készültek, a prosztata nem homogén a képeken, a seed-ek jól elkülönülő világos foltként jelennek meg. Annak érdekében, hogy ez ne okozzon problémát, több pontban megmértem a prosztata Hounsfield értékét és átlagot számítottam. A

tervezőrendszerben beállítható, hogy a prosztatát homogén egységnek tekintse, és a kontúrban belül egyenletes Hounsfield értékkel számoljon, amit én a mért értékek átlagának állítottam be. Ezt a beállítást alkalmaztam később az IMRT-s tervek készítésénél is.

A konformális tervek után IMRT-s terveket készítettem. Ezek a tervek inverz tervezési technikával készülnek, ami azt jelenti, hogy előre kell definiálni a dóziselőírásokat és dózismegszorításokat, ami alapján a program iterációval meghatározza a mezők optimális súlyozását, és a mezőkön belüli dóziseloszlást. Az általam megfogalmazott kívánalmak a következő táblázatban olvashatók:

Térfogat	Előírás	Dózis (cGY)	Térfogat (%)	Súly
PTV	uniform dose	7800		1
PTV	min DVH	7410	98	95
PTV	maxDVH	8100	2	13
jobb csípő	maxDVH	4500	10	1
bal csípő	maxDVH	4500	10	1
hólyag	maxDVH	5000	15	1
rektum	maxDVH	5000	15	1
normál szövet	maxDVH	6000	5	3
ptv+5mm	maxdose	8150		1

5.3.1. táblázat. Az IMRT tervekre vonatkozó dóziselőírások és dózismegszorítások

Látható, hogy az egyes feltételeket nem azonos súllyal vesszük figyelembe, a fontossági sorrendet is előre meg kell határoznunk az iteráció előtt. A megfogalmazott kritériumok jelentése a következő: a céltérfogatot 78 Gy egyenletes dózissal kell ellátni, térfogatának 98 %-a azonban nem kaphat kevesebbet 74,1 Gy-nél, ami a referencia dózis 90 %-a, térfogatának 2 %-a pedig nem kaphat többet 81 Gy-nél. A PTV-re vonatkozó előírásokat jóval nagyobb súllyal vesszük figyelembe az iteráció során, mint a védendőkre vonatkozó megszorításokat. A csípőízületek esetén a térfogat 10 %-a nem kaphat többet 45 Gy-nél, a hólyag és a rektum térfogatának 15 %-a pedig 50 Gy-nél. Látható, hogy két további megszorítást alkalmaztam: a PTV-t kiterjesztettem további 5 mm-rel, és ez alapján definiáltam egy új térfogatot, amit szokásosan normál szövetnek nevezünk, ez tulajdonképpen nem más, mint a PTV+5mm-es tartományon kívüli rész. A normál szövetre azért kell megszorítást alkalmazni, mert az intenzitás modulált technikában a nagyobb számú mező alkalmazása miatt a normál szövetek dózisterhelése nő. Így az alkalmazott megszorítás a következő: térfogatának 5 %-a nem kaphat többet 60 Gy-nél. Látható, hogy a feltétel teljesüléséhez ezt a többi védendőre

vonatkozó feltételnél nagyobb súllyal kell figyelembe venni. Ezen kívül a PTV+5mm-es térfogat maximális dózist is korlátoztam 81,5 Gy-re.

A dóziselőírások és dózismegszorítások definiálása után még be kell állítani az iterációs paramétereiket a számolás előtt. Először is meghatároztam a maximális szegmensszámot, ez 50 volt. A minimális szegmens dózist 6 MU-ra, a legkisebb szegmens térfogatot pedig 6 cm²-re állítottam. Erre azért van szükség, mert a minőségbiztosítási méréseknél a legkisebb ellenőrzött térfogat 2 cm², és elnyújtott alakú mezők esetén sem szeretnénk ennél kisebb területeket ellátni. Az iterációs ciklusok száma 60 volt, és ún. DMPO (Direct Machine Parameter Optimization) optimalizálást használtam, ami azt jelenti, hogy a program nem folytonos dózissal számol az iterációk során, hanem figyelembe veszi a gyorsító paramétereit, az ezekből adódó korlátokat.

Az összes teleterápiás tervet az OOI Artiste (Siemens, Németország) lineáris gyorsítójára készítettem.

5.4. A vizsgált DVH paraméterek, minőségi indexek

A dóziseloszlások kvantitatív értékeléséhez az AAPM [22] és az ESTRO/EAU/EORTC [23] ajánlása szerinti paramétereiket használtam. Az ajánlás a BT-s tervek értékelésére vonatkozik, a paraméterek azonban a TT-s tervek esetén is értelmezhetők és értékes információt hordoznak. A PTV-re vonatkozóan ezek egyrészt térfogati- és dózisparaméterek, melyek leolvashatók a DVH-ról:

- V90, V100, V150, V200: a céltérfogatnak a referenciadózis által 90, 100, 150, 200%-ával besugárzott relatív térfogata (%),
- D90, D100: a céltérfogat 90, 100%-át besugárzott minimális dózis (%).

Másrészt minőségi indexek, amik a térfogati- és dózisparaméterekből számolhatók:

- DHI: Dose Homogeneity Index = dózishomogenitás index. Minél nagyobb az értéke, annál homogénebb a dóziseloszlás:

$$DHI = \frac{V100 - V150}{V100},$$

- CI: Coverage Index = lefedettségi index. Azt mutatja meg, hogy a céltérfogat hányad része kapja meg a referenciadózist. Maximális értéke 1, de ez általában nem érhető el,

például a céltérfogaton belüli védendő szerv (húgycső) toleranciadózisa miatt. A tervezés során minél nagyobb CI érték elérése a cél:

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

- CN: Conformity Number = konformitási szám. Kifejezi a céltérfogat referenciadózissal történő lefedettségét, valamint azt is, hogy a normálszövetből mekkora rész kapja meg feleslegesen a referenciadózist. Minél nagyobb a CN, annál konformálisabb a dóziselosztás. Ideális értéke 1, amikor a PTV lefedettsége 100%, és a PTV-n kívüli szövetek kevesebbet kapnak az előírt dózisznál:

$$CN = \frac{CI^2 \cdot V_{PTV}}{V_{REF}},$$

ahol V_{PTV} a céltérfogat térfogata, V_{ref} pedig a referencia izodózis felület által lefedett térfogat.

A védendő szervek dózisparaméterei:

rektumra:

- D_{maxr} : maximális dózis a rektumban (Gy),
- D_{2r} : a rektum legnagyobb dózist kapott 2 cm^3 -ének dózisa (Gy),
- D_{10r} : a rektum legnagyobb dózist kapott 10 %-ának dózisa (%);

húgyhólyagra:

- D_{maxh} : maximális dózis a hólyagban (Gy),
- D_{2h} : a hólyag legnagyobb dózist kapott 2 cm^3 -ének dózisa (Gy),
- D_{10h} : a hólyag legnagyobb dózist kapott 10 %-ának dózisa (%);

csípőízületre:

- $D_{maxf,j/b}$: maximális dózis a jobb- illetve baloldali csípőízületben (Gy),
- $D_{1f,j/b}$: a jobb- illetve baloldali csípőízület legnagyobb dózist kapott 1 cm^3 -ének dózisa (Gy).

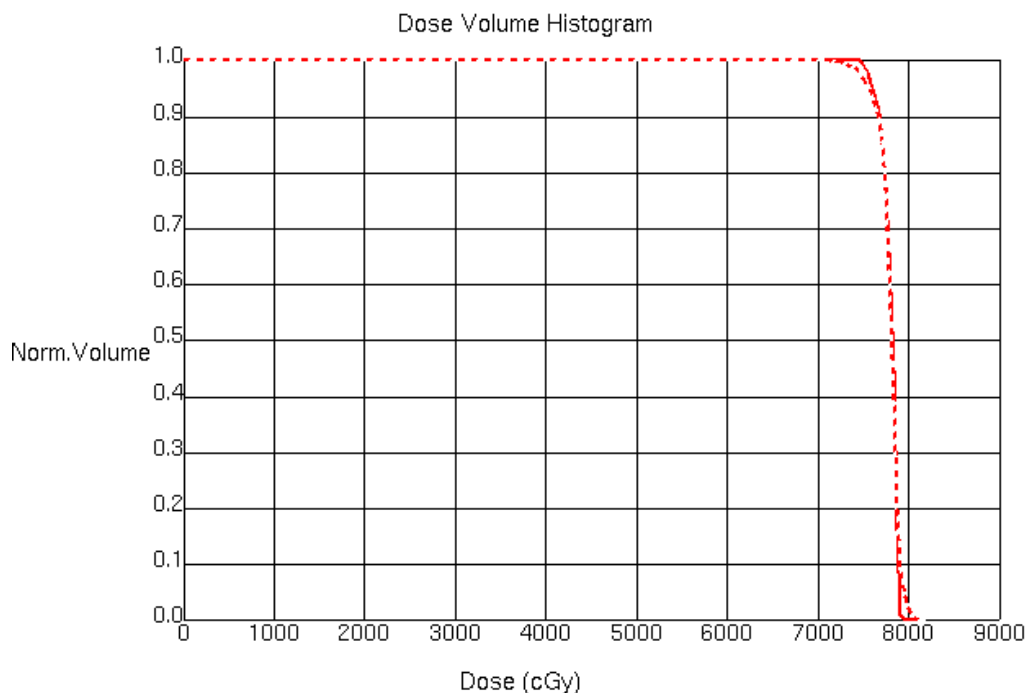
A fent bevezetett paraméterekre statisztikai elemzést készítettem a Statistica 7.0 (StatSoft, Tulsa, OK, USA) program segítségével. A felsorolt változók nem normál eloszlásúak, így összehasonlításukra a Wilcoxon-féle párosított próbát végeztem. A szignifikancia szint $p=0,05$ volt.

6. Eredmények

A kiválasztott tíz beteg CT-képei alapján elkészítettem a BT-s, konformális TT-s és az IMRT-s terveket. A külső besugárzási technikák esetén minden esetben teljesültek a dóziselőírások és a dózismegszorítások. A DVH alapján kigyűjtöttem a vizsgált paramétereket és kiszámítottam a minőségi indexeket, majd elvégeztem a statisztikai összehasonlítást. A különböző típusú terveket páronként hasonlítottam össze: először a külső besugárzási tervekre végeztem statisztikai analízist, majd az alapján kiválasztottam az általam jobbnak ítélt technikát, és azt vettem össze a BT-s tervekkel.

6.1. A konformális TT és az IMRT összehasonlítása a PTV szempontjából

A kész tervek PTV-re vonatkozó DVH alapján a külső besugárzási technikák kvalitatívan nem térnek el jelentősen, egyformán alkalmasak a céltérfogat megfelelő dózissal való ellátására. Egy ilyen DVH látható a következő ábrán:



6.1.1. ábra. A PTV-re vonatkozó DVH konformális (folytonos vonal) és IMRT (szaggatott vonal) terápia esetén.

Látható, hogy a DVH görbék gyakorlatilag együtt futnak, nincs nagy különbség a PTV ellátottságának tekintetében.

Külső besugárzási tervek esetén a PTV-re vonatkozó DVH paraméterekre és minőségi indexekre vonatkozó statisztika a következő táblázatban látható:

Paraméter	Konformális terápia		IMRT		p érték
	Átlag	Szórás	Átlag	Szórás	
V90 (%)	99,06	0,892	97,85	1,959	0,0125
V100 (%)	41,34	19,98	36,05	15,15	0,2411
D90 (Gy)	76,54	0,329	76,76	0,557	0,0831
D100 (Gy)	73,38	0,877	69,65	8,544	0,0745
CI	0,413	0,199	0,36	0,1515	0,2411
CN	0,297	0,174	0,236	0,153	0,2026

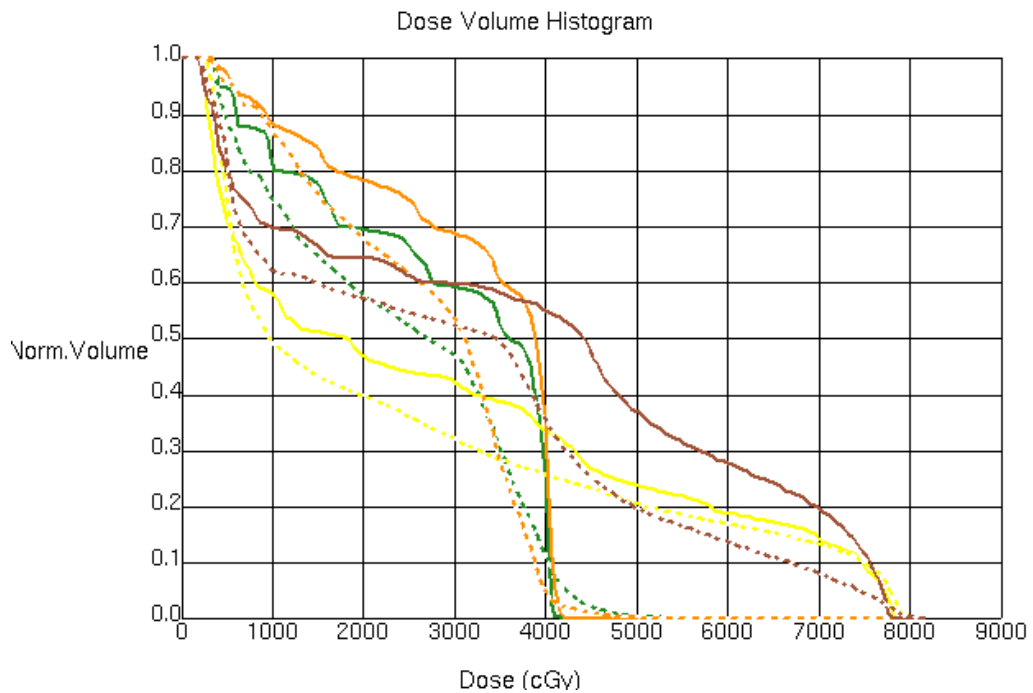
6.1.1. táblázat. A PTV-re vonatkozó dozimetriai paraméterek külső besugárzás esetén.

Teleterápia esetén a V150 illetve V200 paraméterek nem értelmezhetők, mivel a dózismegszorítások nem engedik meg a 150%-os, illetve 200%-os túldozírozást, így ezeket nem tüntettem fel a táblázatban. Ennek megfelelően a DHI minőségi indexet sem vizsgálom. Látható, hogy a különböző paraméterek átlagértékeiben és szórásaiban sincs nagy különbség a technikák között, szignifikáns eltérés egyedül a V90 paraméter esetén mutatkozott. A táblázatban feltüntetett paraméterek közül mindegyik esetén nagyobb érték elérésére törekszünk a tervezés során, így a két rivális technika közül a PTV szempontjából a konformális TT bizonyul jobbnak.

6.2. A konformális TT és az IMRT összehasonlítása a védendő szervek szempontjából

Egy, a védendő szervekre vonatkozó DVH látható a 6.2.1.-es ábrán. Itt már jól láthatóan elkülönülnek a konformális terápia és az IMRT görbéi, az figyelhető meg, hogy az IMRT görbék nagy részben a konformális terápia görbéi alatt futnak, vagyis az IMRT technika nagyobb fokú védelmet biztosít a védendő szervek számára. Ezt a megállapítást kvantitatívan is alátámasztja a 6.2.1.-es táblázat. Szignifikáns eltérések elsősorban a rektum és a hólyag tekintetében figyelhetőek meg. A maximum értékek a konformális terápia esetén ezen szervekre szignifikánsan kisebbek. Rektum esetén a D_{2r} és a D_{10r} paraméterek IMRT esetén szignifikánsan kedvezőbbek, valamint hólyagnál a D_{2h} paraméter esetén szintén szignifikánsan jobbnak mutatkozott az IMRT technika. Csípőízületekre az eltérés nem jelentős a két technika között, sem a maximum dózis, sem a $D_{1fj/b}$ paraméter tekintetében. A védendő szerveket vizsgálva összességében tehát megmutatkozik az IMRT technika azon

előnye, hogy a nagyobb mezőszám, és a mezők intenzitásának modulálása lehetővé teszi a nem kívánatos területek kikerülését.

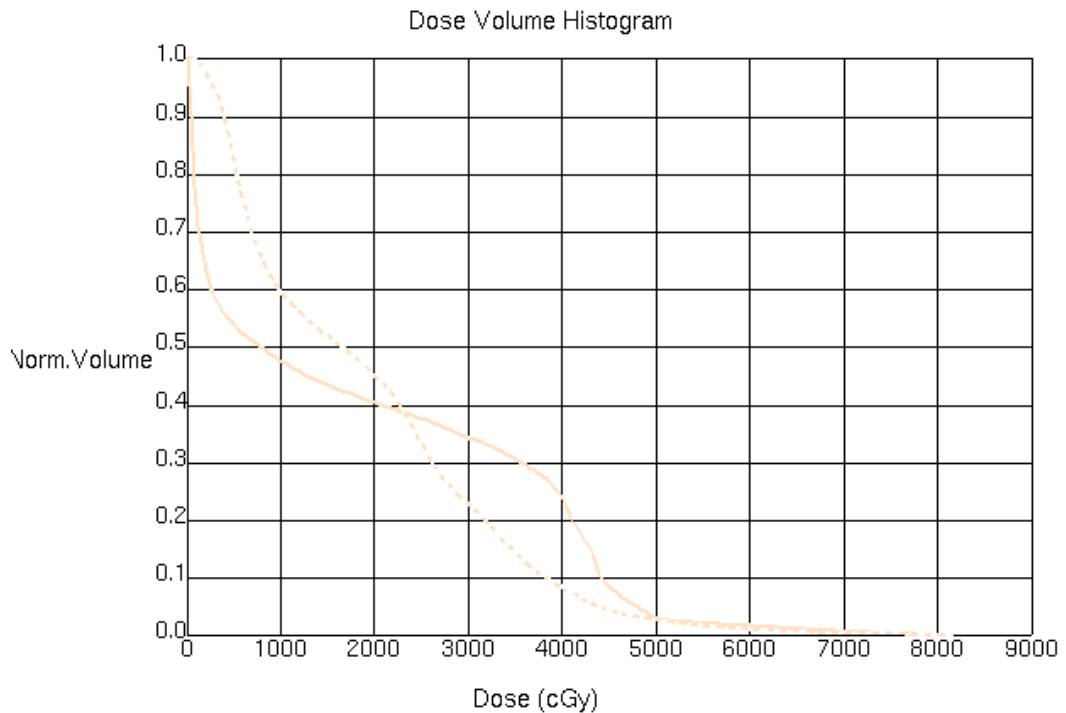


6.2.1. ábra. A rektum (barna), a hólyag (sárga) és a csipőizületek (zöld és narancs) dózisterhelése konformális TT (folytonos vonal) és IMRT (szaggatott vonal) esetén.

Paraméter	Konformális terápia		IMRT		p érték
	Átlag	Szórás	Átlag	Szórás	
D_{maxr} (Gy)	78,95	0,561	80,29	1,219	0,0209
D_{2r} (Gy)	78,09	0,579	77,17	1,373	0,0284
D_{10r} (%)	96,13	2,418	89,34	13,439	0,0744
D_{maxu} (Gy)	78,33	0,448	80,47	1,123	0,0051
D_{2u} (Gy)	77,46	0,468	78,91	0,773	0,0051
D_{10u} (%)	92,59	6,433	92,35	5,567	0,7989
D_{maxfj} (Gy)	41,81	0,7	41,13	5,249	0,7213
D_{1fj} (Gy)	40,99	0,799	35,83	4,228	0,0069
D_{maxfb} (Gy)	41,77	0,769	42,84	7,219	0,7989
D_{1fb} (Gy)	41	0,8	37,54	6,375	0,0745

6.2.1. táblázat. A védendő szervekre vonatkozó DVH paraméterek konformális terápia és IMRT esetén.

Érdekes összehasonlítani a normál szövet dózisterhelését is. Ha megvizsgáljuk DVH-n (6.2.2. ábra), azt látjuk, hogy kis dózisosk esetén a konformális terápia jóval kedvezőbb az IMRT-nél, míg nagy dózisosokra az IMRT megelőzi a konformális terápiát. Az átlagos normálszövet dózisosk minden beteg esetén tizedes jegy pontossággal megegyeztek. Ez a jelenség szintén az egyes technikák sajátjaival jellemezhető.



6.2.2. ábra. A normál szövet dózisterhelése konformális terápia (folytonos vonal) és IMRT (szaggatott vonal) esetén.

A védendő szervek vonatkozásában tehát összességében az IMRT technika mutatkozott jobbnak.

Összefoglalva, a céltérfogat tekintetében a konformális technika bizonyult jobbnak, míg az IMRT-s tervek esetén a védendő szervek kevesebb dózisterhelésnek voltak kitéve. Vizsgálatom során prioritásnak tekintettem a PTV megfelelő dózissal történő ellátását, így a BT-val való összehasonlításhoz a konformális technikát választottam.

6.3. A konformális TT és a BT összehasonlítása a PTV szempontjából

A külső besugárzási tervek és a BT-s tervek között jelentős különbségek adódtak. A vizsgált paraméterekre vonatkozó statisztika a 6.3.1.-es táblázatban látható. A különbség minden vizsgált DVH paraméter és minőségi index esetén szignifikáns volt. A térfogati paraméterek tekintetében a konformális besugárzás egyértelműen jobbnak mutatkozott. Egyedül a V100 paraméter esetén adódik jobbnak a BT alkalmazása, V150 és V200 paraméterek alapján azonban egyértelműen alkalmasabb a külső besugárzási technika, hiszen BT alkalmazásával a prosztatata térfogatának átlagosan 42,83 %-a a referencia dózis 150 %-át, és a térfogat átlagosan 16,28 %-a pedig a referencia dózis 200 %-át kapja, ami a brachyterápia jellegéből adódik.

Paraméter	Konformális terápia		Brachyterápia		p érték
	Átlag	Szórás	Átlag	Szórás	
V90 (%)	99,06	0,892	84,31	6,218	0,0051
V100 (%)	41,34	19,98	78,93	7,33	0,0051
V150 (%)	0	0	42,83	10,568	0,0051
V200 (%)	0	0	16,28	10,514	0,0051
D90 (%)	98,13	0,423	81,81	14,76	0,0166
D100 (%)	94,08	1,124	39,7	6,596	0,0051
DHI	1	0	0,4635	0,0896	0,0051
CI	0,413	0,199	0,789	0,073	0,0051
CN	0,297	0,174	0,622	0,167	0,0125

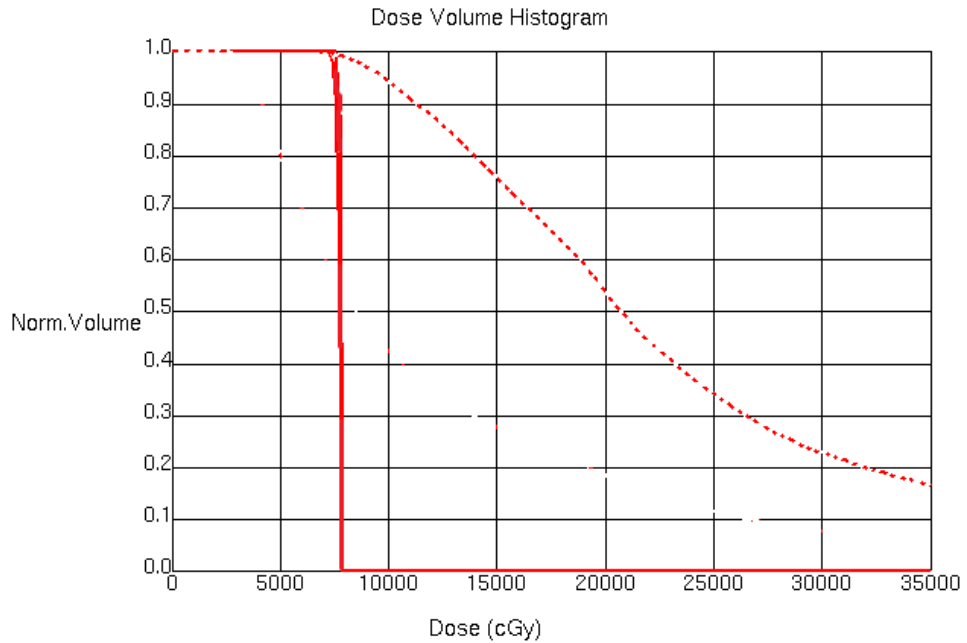
6.3.1. táblázat. A PTV-re vonatkozó dozimetriai paraméterek konformális besugárzás és BT esetén.

A dózisparaméterek szempontjából is a konformális technika bizonyult jobbnak, az eltérés D90 és D100 paraméterekre is szignifikáns, de különösen szembetűnő a D100 paraméter tekintetében. Egy jellemző DVH látható a 6.3.1.-es ábrán.

A minőségi indexek szintén a konformális terápia létjogosultságát igazolják. Egyedül a konformitási szám kedvezőbb BT-nál, lefedettség és dózis homogenitás tekintetében a külső besugárzás messze felülmúlja a BT-s technikát.

Meg kell említeni, hogy a BT-s tervek a beültetéskor jobb paraméterekkel rendelkeznek, mint az utótervek, dolgozatomban pedig 4 hetes utóterveket készítettem. Implantáció után a prosztatata ödémájának csökkenésével a seed-ek relatív helyzete megváltozik, ez eredményezi az eltérést a beültetéskor készített terv és az utóterv között. Korábbi szakdolgozatomban vizsgáltam a különbséget, és azt az eredményt kaptam, hogy a dózishomogenitás szignifikánsan nő, míg a lefedettség szignifikánsan csökken a beültetést követő négy hétben. Ezt támasztják alá a szakirodalomban megjelent cikkek is [16, 17].

A céltérfogat szempontjából az eredmények alapján tehát a konformális technika szignifikánsan jobb megoldás a BT-nál.



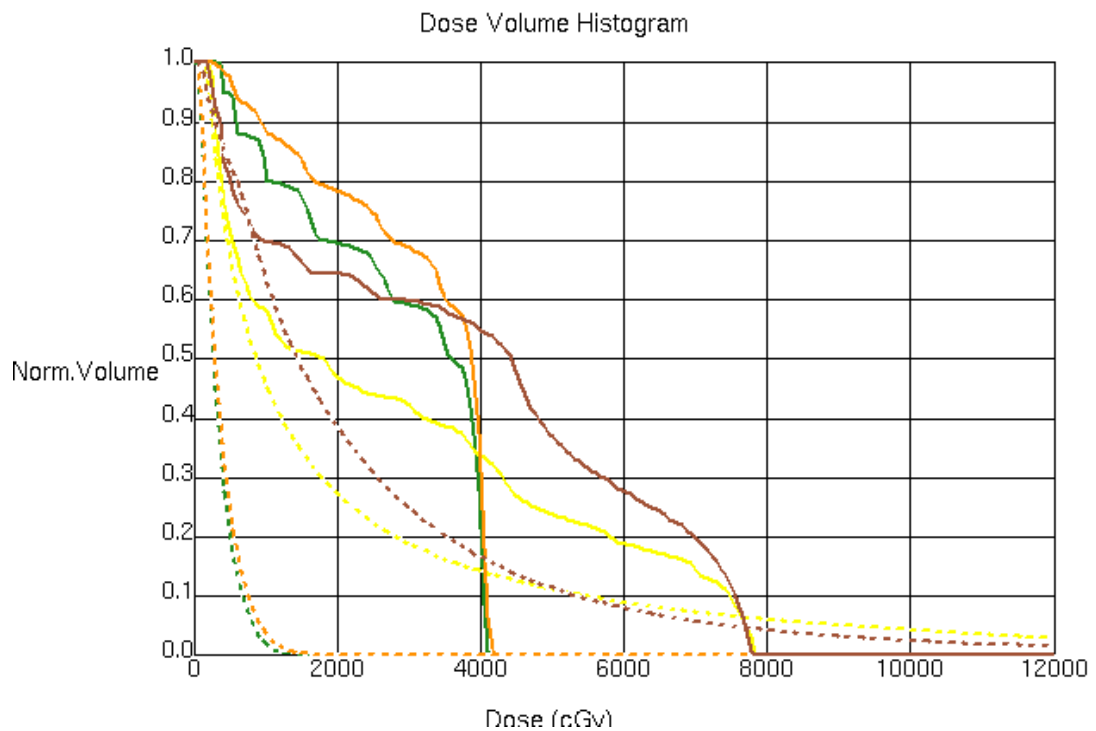
6.3.1. ábra. A PTV-re vonatkozó DVH konformális terápia (folytonos vonal) és BT (szaggatott vonal) esetén.

6.4. A konformális TT és a BT összehasonlítása a védendő szervek szempontjából

A védendő szervek tekintetében hasonlóan kiugró különbségek adódtak, mint a céltérfogat vizsgálatokor, itt azonban a BT javára. Egy jellemző DVH-t mutat a 6.4.1.-es ábra, a statisztikai elemzés eredménye pedig a 6.4.1.-es táblázatban látható.

Paraméter	Konformális terápia		Brachyterápia		p érték
	Átlag	Szórás	Átlag	Szórás	
$D_{\max r}$ (Gy)	78,95	0,561	246,06	109,51	0,0051
D_{2r} (Gy)	78,09	0,579	91,36	20,831	0,0926
D_{10r} (Gy)	96,13	2,418	31,87	7,68	0,0051
$D_{\max u}$ (Gy)	78,33	0,448	154,62	61,908	0,0051
D_{2u} (Gy)	77,46	0,468	75,67	31,94	0,4446
D_{10u} (Gy)	92,59	6,433	23,67	10,2	0,0051
$D_{\max fj}$ (Gy)	41,81	0,7	9,03	3,987	0,0051
D_{1fj} (Gy)	40,99	0,799	6,16	2,661	0,0051
$D_{\max fb}$ (Gy)	41,77	0,769	8,39	4,13	0,0051
D_{1fb} (Gy)	41	0,8	5,81	2,829	0,0051

6.4.1. táblázat. A védendő szervekre vonatkozó DVH paraméterek konformális terápia és BT esetén.



6.4.1. ábra. A védendő szervekre vonatkozó DVH konformális besugárzás (folytonos vonal) és BT (szaggatott vonal) esetén.

A DVH-n látszik, hogy a BT szignifikánsan kisebb terhelést jelent a védendő szervekre kisebb dózisoknál, konformális technika esetén azonban a rektum és a hólyag nincs kitéve nagy dózisoknak, nem úgy, mint BT-nál. A rektum és a hólyag esetén a maximális dózis tekintetében egyértelműen a konformális terápia élvez előnyt, ha azonban nem pont dózist vizsgálunk, hanem térfogati dózisokat, akkor a BT előnye szembetűnő. A csípőízületek szempontjából viszont mindenképpen a BT-s technika a kímélőbb. E tekintetében az eredmény nem meglepő, hiszen a külső besugárzás esetén a csípőízületek a mezőkkel nem kerülhetnek ki teljes mértékben, míg BT-nál a sugárforrások a prosztatában koncentrálnak, felező rétegvastagságuk szövetben pedig körülbelül 2 cm, ami jóval kevesebb a prostata csípőízületektől mért távolságánál.

A védendő szervek tekintetében tehát a 6.4.1.-es táblázat alapján a BT-s technika alkalmazása előnyösebbnek bizonyul a külső besugárzásnál, ami elsősorban a használt sugárforrás szövetbeli felező rétegvastagságának köszönhető.

7. Megbeszélés

Alacsony és közepes kockázatú prosztata tumoros betegek sugárterápiás kezelése történhet teleterápiával és brachyterápiával egyaránt. Mindkét módszernek vannak előnyei és hátrányai, melyekről a kezdő betegeket széleskörű tájékoztatásban részesítik, majd az orvos javaslatot tesz az általa ideálisnak vélt terápiára. Sugárterápia esetén a beteg akár elfogadja a javaslatot, akár más terápiás módszert választ, a továbbiakban nem kerül vizsgálatra, hogy milyen különbségek lehetnek az egyes lehetőségek között a dóziseloszlások tekintetében, ami befolyásolja a későbbi biológiai eredményeket és a mellékhatások kialakulását.

A szakirodalomban több tanulmány is vizsgálja a külső besugárzási technikák és a BT alkalmazásával elért eredményeket. Georg D. és munkatársai dozimetriai szempontból összehasonlítottak öt rivális terápiás technikát: intenzitás modulált külső besugárzást, proton- és szén-ion terápiát valamint LDR és HDR brachyterápiát [24]. Vizsgálatuk alapján a külső besugárzásoknál nagyságrendileg megegyeznek a dóziseloszlások, a BT-s technikák azonban jobbnak bizonyultak normálszöveti terhelés szempontjából, különös tekintettel az LDR BT-ra. Golder G. és munkatársai a négy mezős box technikával és a PIPB-val kezelt betegek utókövetését végezték el, és a biokémiai tumor mentes túlélés szempontjából vetették össze a két technikát [25]. Konklúziójuk szerint a külső besugárzással 74 Gy-ig kezelt és az alacsony dózisteljesítményű brachyterápiával kezelt betegcsoport között nincs kimutatható különbség a biokémiai tumor mentesség szempontjából.

Diplomamunkám célja az OOI-ben elérhető sugárterápiás technikák dozimetriai összehasonlítása volt, figyelembe véve a céltérfogat ellátottságát és a védendő szervek kímélését. Eredményeim a szakirodalomban közölt eredményekkel összhangban vannak, a céltérfogat szempontjából a külső besugárzási technikák kedvezőbbnek mutatkoznak, BT alkalmazásával azonban a védendő szervek nagyobb fokú kímélése biztosítható. Mindezek alapján egyik terápiát sem tekintem preferáltnak, kezdő beteg esetén az egyéni adottságok (mint az anatómia, a tumor helyzete, korábbi sugárterápiás kezelések) és az intézmény lehetőségei szerint ajánlom mérlegelni a betegeknek felajánlott terápiás lehetőséget.

8. Összefoglalás

Összegzésképp megállapítható, hogy eredményeim megfelelnek a várakozásnak. A külső besugárzási technikák összehasonlításakor azt az eredményt kaptam, hogy a céltérfogat szempontjából a konformális terápia kedvezőbb, míg a védendő szerveket éppen az IMRT technikával lehet jobban kímélni. A PTV-re vonatkozó eredmény valószínűleg módosítható lenne az IMRT tervek további finomításával: a szegmensszám növelésével, további iterációk futtatásával. Dolgozatomban azonban a valóságnak megfelelő adatok összehasonlítása volt a cél, és az általam elkészített tervek így is megfeleltek a protokollbeli előírásnak, így nem tartottam szükségesnek a további javításukat. A DVH görbék és a vizsgált paraméterek szépen tükrözik a különböző technikák sajátosságait, az előnyök épp úgy kidomborodnak, mint az alkalmazás során felmerülő nehézségek.

A konformális terápia BT-val való összevetése hasonló eredményeket hozott. Egyértelműen kitűnik, hogy a külső besugárzási technikák a céltérfogat szignifikánsan homogénebb ellátását teszik lehetővé, mindazonáltal a konformitás BT esetén nagyobb mértékű. A BT-nak továbbá meg van az az előnye, hogy az alkalmazott izotópok szövetbeli felezési úthosszának és a nagy dózisgradiensnek köszönhetően a normál szövet védelme számottevően jobb.

Irodalomjegyzék

1. Nukleáris medicina, szerk: Szilvási István, Medicina Kiadó, Budapest, 2010.
2. Pesznyák Cs. A sugárterápia múltja és jelene. In: Kári B. (Szerk.) Online Orvosi fizika tankönyv fizikusoknak, 2011
3. Major T. A brachyterápia fizikai és dozimetriai alapjai. In: Németh Gy. (szerk.), Sugárterápia. Springer Tudományos Kiadó Kft, Budapest, 2001: 37-48.
4. www.ksh.hu
5. Grimm P. et al Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. BJU International, 109, Supplement 1, 22-29, 2012
6. Gerbaulet A. et al The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy. ESTRO, Brüsszel, 2002
7. Fröhlich G. Metszetképalkotó eljárásokon alapuló intersticiális konformális prosztata és emlő brachyterápia dozimetriai elemzése, Doktori értekezés, Semmelweis Egyetem, Budapest, 2010
8. Ágoston P. és mtsai. Permanens implantációs prosztata-brachyterápia korai, szervre lokalizált prosztatarák kezelésére. Magy Onkol, 55: 170-177, 2011
9. Hoskin PJ et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: An update. Radiother Oncol Vol. 107, Issue3, Pages 325-332, 2013
10. Prada PJ et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy in one fraction and transperineal hyaluronic acid injection into the perirectal fat for the treatment of favorable stage prostate cancer: Treatment description and preliminary results. Brachytherapy 11 (2012) 105-110
11. ICRU. ICRU Report 50. Bethesda, MD: ICRU; 1993. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy
12. ICRU. ICRU Report 62. Bethesda, MD: ICRU; 1999. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy, Supplement to ICRU Report No. 50

13. Kovács Gy. Besugárzástervezés és klinikai alkalmazása. In: Németh Gy. (szerk.), Sugárterápia. Springer Tudományos Kiadó Kft, Budapest, 2001: 61-69.
14. Pesznyák Cs. Teleterápiás besugárzástervezés napjainkban. In: Kári B. (Szerk.) Online Orvosi fizika tankönyv fizikusoknak, 2011
15. Pinkawa M. et al. Seed displacements after permanent brachytherapy for prostate cancer independence on the prostate level. *Strahlenther Onkol*, Nr.10, 2008
16. Pinkawa M. et al. Changes of dose delivery distribution within the first month after permanent interstitial brachytherapy for prostate cancer. *Strahlenther Onkol*, Nr.9, 2006
17. Moerland A. et al. Decline of dose coverage between intraoperative planning and post implant dosimetry for I-125 permanent prostate brachytherapy: Comparison between loose and stranded seed implants. *Radiotherapy and Oncology* 91 (2009) 202-206
18. Hinnen A. et al. Loose seeds versus stranded seeds in I-125 prostate brachytherapy: Differences in clinical outcome. *Radiotherapy and Oncology* 96 (2010) 30-33
19. Van Gellekom P.R. et al. Quality of permanent prostate implants using automated delivery with seedSelectron™ versus manual insertion of RAPID Strands™. *Radiotherapy and Oncology* 73 (2004) 49-56
20. Rivard M. J. et al. Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. 2004
21. <http://www.astro.org/astroactivities/Pages/TG43HOMEPAGE.aspx>
22. Nath R et al. AAPM recommendations on dose prescription and reporting methods for permanent interstitial brachytherapy for prostate cancer: Report of Task Group 137. *Med. Phys.* 36 (11), November 2009
23. Salembier C et al. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: A supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendation on prostate brachytherapy. *Radiotherapy and Oncology* 83 (2007) 3-10
24. Georg D. et al. Dosimetric Consideration to Determine the Optimal Technique for Localized Prostate Cancer Among External Photon, Proton, or Carbon-Ion Therapy and High-Dose-Rate or Low-Dose-Rate Brachytherapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 88, No. 3, pp. 715-722, 2014
25. Goldner G. et al. Comparison of seed brachytherapy or external beam radiotherapy (70 Gy or 74 Gy) in 919 low-risk prostate cancer patients. *Strahlenther Oncol* 4, 188:305-310, 2012