

DIPLOMAMUNKA

Adaptív sugárterápia

Gáldi Ádám

Témavezető: Dr. Pesznyák Csilla
egyetemi docens
BME TTK
Nukleáris Technika Tanszék

BME

2021

Önállósági nyilatkozat

Alulírott Gáldi Ádám a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem fizikus MSc. szakos 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 2021.05.20.



aláírás





Diplomamunka feladat a Fizikus mesterképzési (MSc) szak hallgatói számára

A hallgató neve: Gáldi Ádám	szakiránya: orvosi fizika
A diplomamunkát gondozó (a záróvizsgát szervező) tanszék:	Nukleáris Technika Tanszék

A diplomamunka készítésének helye: Országos Onkológiai Intézet,	
A témavezető neve: Dr. Pesznyák Csilla	A konzulens neve:
– munkahelye: Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem	(külső témavezető esetén kijelölt tanszéki munkatárs)
– beosztása: egyetemi docens	– beosztása:
– e-mail címe: pesznyak@reak.bme.hu	– e-mail címe:

A diplomamunka címe: Adaptív sugárterápia	azonosítója: DM-20:5-72
A téma rövid leírása, a megoldandó legfontosabb feladatok felsorolása: Az adaptív sugárterápia feladata az adott beteg anatómiai változásainak következtében létrejövő dozimetria eltérések feltárása és annak korrigálása a sugárterápiás kezelés folyamán. Ezt a módszert leginkább a fej-nyak tumoros betegek esetén szükséges alkalmazni, ahol a sugárzás hatására a tumor mérete jelentősen csökkenthet már a kezelés közben. A hallgató feladata a besugárzási terveket RapiArc módszerrel történő elkészítése, az adott betegről készült különböző CT-képekészletek regisztrálása, fúziója, az egyes dóziseloszlások összeadása. A konvencionális és adaptív módszerekkel létrehozott kezelési tervek dozimetriai és sugárbiológiai elemzése.	

A feladat kiadásának időpontja: 2015.09.10

Témavezető vagy tanszéki konzulens aláírása: 	A diplomamunka témakiírását jóváhagyom (tanszékvezető aláírása): 
---	--



Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	5
1.1 Modern sugárterápiás eszközök	5
1.2 Adaptív sugárterápia klinikai jelentősége	7
1.3 Sztereotexiás és képvezérelt sugárterápia	7
2. Célkitűzés	8
3. Módszer	9
3.1 Beteganyag ismertetése	9
3.2 SBRT kezelés kép vezérelt betegpozicionálás	12
3.3 Deformábilis (elasztikus) és rigid (merev) regisztrációs algoritmusok .	13
3.3.1 Rigid regisztrációk	14
3.3.2 Deformábilis regisztráció	14
3.4 Képregisztrációs program	15
3.4.1 Rigid (merev) és deformábilis (elasztikus) regisztráció	15
3.4.2 Regisztrátumok kontúrozása	17
3.5 Sugárterápiás tervezés	19
3.5.1 GTV kontúrok és térfogatok elemzése	20
3.5.2 A CBCT Hounsfield egységének meghatározása és vizsgálata	21
3.5.3 Dice Similarity index	25
3.5.4 Dozimetriai eltérések vizsgálata	26
4. Eredmények	27
4.1 A betegadatok elemzése	27
4.2 Dice Similarity index elemzése	30
4.3 A CBCT képek HU paramétereinek meghatározása és elemzése	32
4.4 Dozimetriai eltérések vizsgálata – eredmény	39
5. Megbeszélés	40
6. Következtetés	45
7. Összefoglalás	46
8. Rövidítések jegyzék	47
9. Irodalomjegyzék	49
10. Köszönetnyilvánítás	51

1. Bevezetés

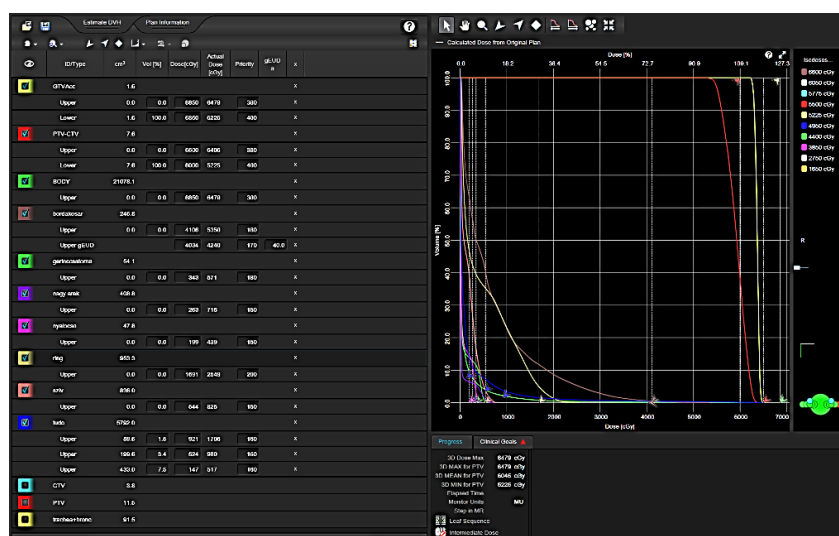
1.1 Modern sugárterápiás eszközök

A daganatos megbetegedések diagnosztizálásának eredményessége és a sugárterápiás technikák fejlődése folyamatos. A kezdetben alkalmazott kobaltágyúkat mostanra mindenhol lineáris gyorsítók váltották fel. Ezzel párhuzamosan fejlődött a besugárzástervezés is. A 3D KRT besugárzási terveket felváltották az intenzitásmodulált sugárterápiás kezelések (IMRT). Ezek nélkülözhetetlen eleme a soklemezes kollimátor (MLC – 1. ábra).



1. ábra: Soklemezes kollimátor (MLC). [1]

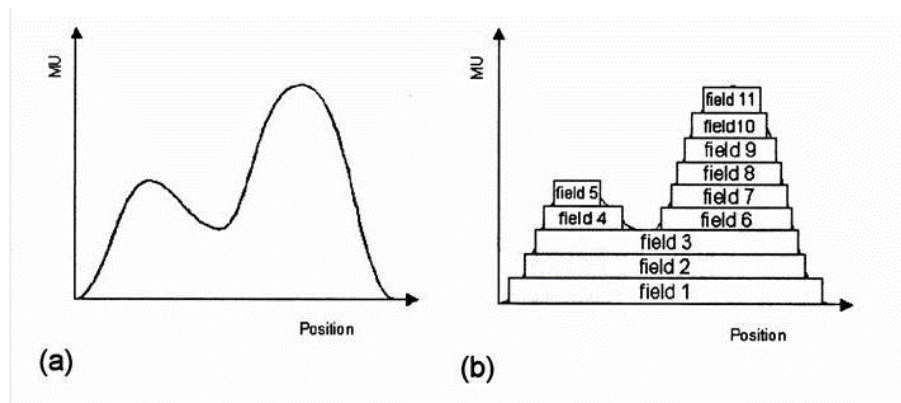
Az IMRT tervezés esetében meg kell határozni a besugárzás fizikai paramétereit, besugárzási mezők számát, irányát, maximális dózisteljesítményét, illetve a besugárzási terv izocenterét. Majd optimalizáló algoritmus segítségével meghatározzuk a tervezési feltételeknek megfelelő mezőparamétereket (MLC alakja, súlyfaktorok stb.), ami a 2. ábrán látható.



2. ábra: A Varian Eclipse tervezőrendszer dózisoptimalizáló felület

Az intenzitásmodulált sugárterápián belül különböző technikákat ismerünk:

1. *Step and Shoot* technika esetében előre meghatározott gantry irányokból sugarazzuk a beteget. Az MLC-k segítségével kialakított fluensek a lehető legjobb tumor lefedettséget biztosítják, úgy, hogy a védendő szervek dózisa minimális legyen. *Step and Shoot* technika esetén a besugárzás statikus. Amikor a készülék leadta a számítógép által kiszámolt dózismennyiséget az adott szegmensben, a sugárzás megáll, az MLC-k beállnak a következő szegmensbe és újra elindul a sugárzás (3. ábra).



3. ábra: IMRT *Step and Shoot* kezelés dózis fluense. [2]

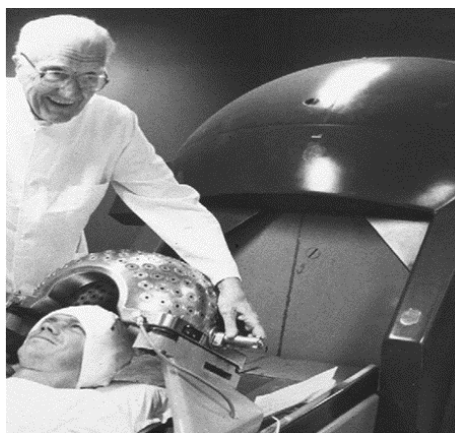
2. *Sliding Window* technika, amikor a besugárzás közben folyamatosan mozognak az MLC-k. Ezáltal az adott gantry állásból nem csak egy maximális szegmensszám határozható meg, hanem végtelen, hisz az MLC-k folyamatosan mozognak. Ezáltal a besugárzási terv szabadsági fokát tudjuk növelni, illetve a besugárzási idő is csökken.
3. *Volumetric Modulated Arc Therapy* (VMAT) - ebben az esetben nem statikus gantry pozíciókat határozunk meg, hanem egy körívet, ami mentén besugárzás közben körbe fordul a lineáris gyorsító gantry-je, miközben folyamatos a sugármenet. Ezzel jelentősen megnő a dózisoftimálás szabadsági foka, minek következtében pontosabb dóziskiszolgálás érhető el, illetve a kezelési idő jelentősen lecsökken. Folyamatos sugármenet közben változhat a gantry mozgási sebessége, az MLC alakja és a besugárzó készülék dózisteljesítménye is.

1.2 Adaptív sugárterápia klinikai jelentősége

Diplomamunkámban nem kissejtes tüdődaganatban (Non Small Cell Lung Cancer, NSCLC) szenvedő, maximum T2B N0 M0 stádium besorolású betegcsoport anyagát dolgozom fel, a maximális daganat átmérője 5 cm, nincs se nyirokcsomó-, se távoli áttét. Társbetegség miatt a betegeket nem lehetett műteni, ezért sztereotaxiás besugárzást (Stereotactic Body RadioTherapy, SBRT) alkalmaztak [3]. A tüdőtumrok mozgási amplitúdója igen változó, mivel a beteg folyamatosan lélegzik, így ezzel együtt a tumor is folyamatosan mozog. Sztereotaxiás kezelések esetén a frakciódózis nagy (5x12 Gy), aminek hatására a tumormassza szerkezete megváltozhat, ami szöveti sűrűségváltozást eredményezhet. Emiatt az általunk számolt dóziseloszlás a kezelés végére a valóságban különbözhet. Tehát a tervezéskor meghatározott paramétereket adaptálnunk kell a kezelés pillanatában meglévő helyzetekre.

1.3 Sztereotaxiás és képvezérelt sugárterápia

A sztereotaxiás kezelések történelme 1947-ig nyúlik vissza. Lars Leksell, svéd idegsebész, nem operálható agyi elváltozások kezelésére műtét közben gammasugárzó tűket helyezett el a daganat környezetébe, ezáltal nagy dózisokat tudott közölni a tumorra, úgy, hogy biztosította az ép agyszövet védelmét. További munkája során 1968-ra megalkotta az első gamma kését.



4. ábra: Lars Leksell-féle gamma kés. [4]

Az első Leksell-féle gammakésnél az acélból készült félgömb héjban 179 darab Co-60 sugárforrást helyeztek el, amik egy fókuszpontban találkoztak, így hozva létre nagy dózisu sugárteret [4] (4. ábra).

Ez a megoldás csak bizonyos anatómiai régiók esetében alkalmazható, leginkább koponyában megjelenő jó és rosszindulatú daganatok kezelésére. A későbbiek során lineáris gyorsítókkal is lehetővé vált a sztereotaxiás sugárkezelés.

2. Célkitűzés

Az adaptív sugárterápia feladata az adott beteg anatómiai változásainak következtében létrejövő dozimetriai eltérések feltárása és annak korigálása a sugárterápiás kezelés folyamán. Ezt a módszert leginkább a fej-nyak tumoros betegek esetén szükséges alkalmazni, ahol a sugárzás hatására a tumor mérete jelentősen csökkenthet már a kezelés közben.

A hallgató feladata a besugárzási terveket RapiArc módszerrel történő elkészítése, az adott betegről készült különböző CT-képek regisztrálás, fúziója, az egyes dóziseloszlások összeadása. A konvencionális és adaptív módszerekkel létrehozott kezelési tervek dozimetriai és sugárbiológiai elemzése.

3. Módszer

Diplomamunkámat az Országos Onkológiai Intézet Sugárterápiás Központjában végeztem. A tumorok sok esetben jelentős mozgásokat végeznek (tüdő, prosztatata), sugárzás hatására felszívódnak, szerkezetük megváltozhat, környezetük ödémásodik, így látszólagos méretük megnőhet, lecsökkenhet a kezelés alatt. A múlt század közepén, amikor még anterior-posterior, és posterior-anterior (AP-PA) irányból nagy nyílt mezőkkel kezelték a beteget, a szervmozgás nem befolyásolta a kezelés hatékonyságát, viszont nagy térfogatú ép szövetet is besugárztak, ami jelentős korai és késői mellékhatásokat eredményezett. A gyors technikai fejlődés lehetővé tette a különböző besugárzó berendezésekhez tartozó képalkotó rendszerek alkalmazását, ami jelentős képi információt biztosít a kezelések során. Ezek közé tartoznak a planáris képalkotó kV és MV rendszerek, az on-rail kVCT, MVCT, valamint a CBCT; amik alkalmasak valamilyen adaptív terápia elvégzéséhez. Adaptív sugárterápia esetén a betegről készíteni kell egy újabb tervezési CT képkészletet, ha a beteg jelentős anatómiai változáson ment keresztül, és szükség esetén újra kell tervezni. Magasabb szintű adaptációs technika, amikor kapuzott módon közöljük a kívánt dózist a tumoral. Például tüdő tumor esetén, a tervezési CT képkészleten meghatároztuk a tumor mozgásának mértékét. Ezt a mozgási görbét implementáljuk a kezelési tervhez, meghatározzuk a hibahatárt, ahol a tumor már „kimozog” a megadott tartományból és akkor a kezelés leáll. Ehhez az szükséges, hogy a besugárzás közben folyamatos képalkotással ellenőrizzük a tumor mozgását, vagy a tumor közelében elhelyezett markereket. Legmodernebb megoldás mikor a besugárzó berendezés folyamatosan le tudja követni a tumor mozgását besugárzás közben pl. CyberKnife, Dynamic MLC.

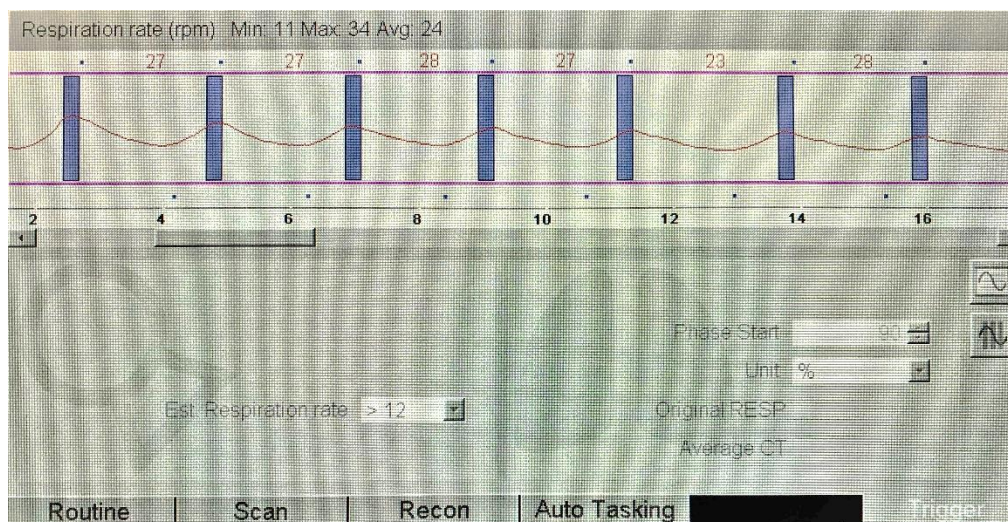
3.1 Beteganyag ismertetése

Munkámban a sztereotaxiás tüdő besugárzással foglalkoztam, 11 nem kissejtes tüdő tumoros beteg esetét elemeztem. A daganatok a tüdőn belül helyezkednek el, maximum 5 cm átmérőjűek, és nem volt nyirokcsomó áttét. Sugársebészeti kezelések esetén kis frakciószámokban (3-8), relatív nagy dózisokat (8.5-20 Gy/frakció) közlünk a tumoral, melyre már ablatív, (szövetdarab kimetszésével

egyenértékű) hatással van a közölt dózis, tehát a tumorosan infiltrált tüdőszövet a besugározott térfogatban elveszti funkcionalitását.

Mindegyik beteg 5 egymást követő napon kapott 12 Gy dózist, így az összdózis 60 Gy, mely BED (biológiailag effektív dózis) értéke 132 Gy a PTV-re (Planning Target Volume) nézve, ahol az $\alpha/\beta=10\text{Gy}$. A beteganyagban megtalálhatók jobb és bal tüdőfélben elhelyezkedő tumorok, amik különböző kritikus szervek közelében helyezkednek el. Igyekeztem úgy válogatni, hogy bemutassa a napi klinikai kezeléseket.

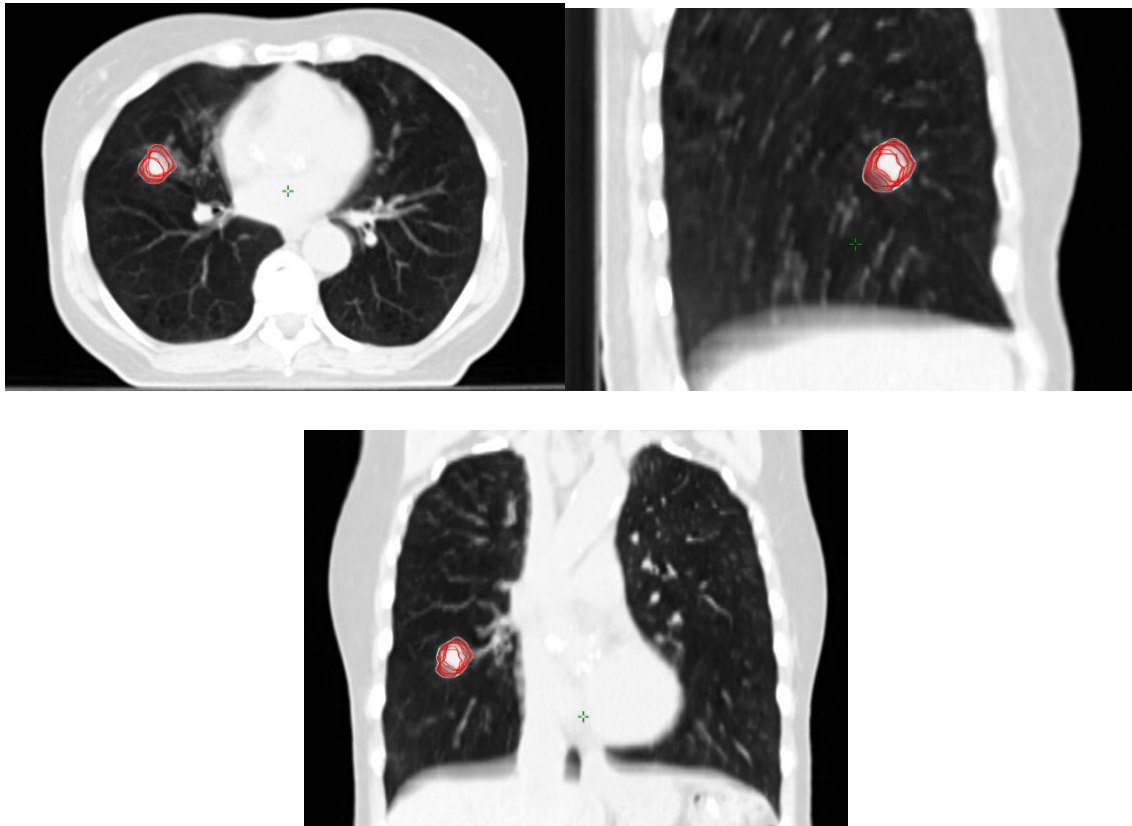
Besugárzástervezés megkezdése előtt CT vizsgálattal meg kell határozni a tumor helyzetét és mozgását, mivel a beteg folyamatosan lélegzik, és ezzel együtt a tüdőben elhelyezkedő tumor is mozog. Ennek a betegcsoportnak speciális lélegzésvéért 4D CT vizsgálatra van szüksége. Ebben az esetben nyomásérzékeny adót helyezünk a páciens rekeszének közelébe, amivel detektálni lehet a beteg légzési görbét, légzési fázisait egy teljes légzési ciklus alatt. Ezeket a légzési mintákat, melyek egy sinusgörbéhez hasonlítanak, adaptáljuk a folyamatos légzés közben készített lassú CT képkészlethez, fázishelyesen.



5. ábra: 4D CT fázisai közös vizsgálatban – ide légzésgörbét CT-ből.

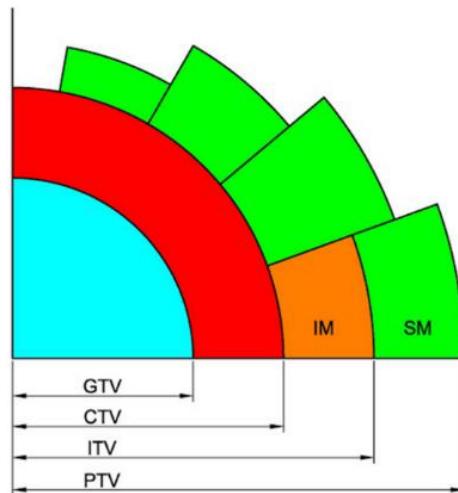
Ezzel esetükben 7 különböző CT képsorozat készül, és így 7 különböző fázisban tudjuk meghatározni a tumor elhelyezkedését. Mind a 7 fázisban be tudják az

orvosok kontúrozni a látható tumormasszát, ezzel létrehozva a fázisonkénti GTV-t (Gross Tumor Volume), a 6. ábrán látható.



6. ábra: 4D CT különböző légzési fázisokba létrehozott GTV ábrázolása átlag CT-képkészleten.

Ezt követően, képezzük 7 darab GTV unióját és ezzel létrehozuk az ITV-t (Internal Target Volume). Ez az a térfogat, ahol maga az elváltozás megtalálható légzés közben, vagyis minden fázisban. Úgy tekintünk az ITV-re, mint ami magába foglalja az esetleges mikroszkópos elváltozást, ezért erre a térfogatra nem kell már külön CTV (Clinical Target Volume) kiterjesztés. Viszont mivel továbbra is számítunk a betegfektetési és beállítási bizonytalanságra PTV margók használatától nem tudunk eltekinteni (7. ábra)



7. ábra: Céltérfogat meghatározások ICRU 62 report szerint [5].

A vizsgálatban használt képanyag két részből áll. A besugárzási terv elkészítéséhez nélkülözhetetlen tervezési CT-k adták az egyik csoportot, ez a vizsgálat alapja. A másik csoport, a kezelés megkezdése előtt elkészített CBCT-k halmaza volt, ez betegenként 5 CBCT-t jelent, mivel minden beteg 5 frakcióval volt kezelve. A képanyag különböző kontúrokat tartalmaz (céltérfogatok, védendő szervek). A vizsgálatban csak a GTV kontúrját érintő változásokat elemeztem, mivel ez a térfogat tartalmazza a tumoros elváltozást, így a mozgásából adódó eltérések ezen térfogaton belül a relevánsak leginkább, illetve a dóziseloszlás tekintetében ez a térfogat a legfontosabb.

3.2 SBRT kezelés kép vezérelt betegpozicionálás

Az intenzitásmodulált sugárterápiás terveket nem szabad alkalmazni képvezérelt beteg beállítás nélkül (IGRT). Munkám során használt képalkotási eljárás minden esetben kV CBCT (Cone Beam Computer Tomograph) alapú volt. A megfelelő betegbeállítás biztosítása érdekében minden kezelés előtt a sugárterápiás szakasszisztensek készítettek CBCT-t a kezelendő területről (8. ábra).



8. ábra: Beteg pozicionálás CBCT képalkotás előtt a LINAC kezelőasztalán.

A napi CBCT képalkotással, nagy pontossággal tudjuk meghatározni, hogy bizonyos időpillanatokban hol helyezkedhet el a tumor, minimálisra csökkentjük a szisztematikus és random hibákat, valamint az ITV és PTV közötti margó nagyságát jelentősen lecsökkenthetjük a standard sugárterápiás technikákhoz képest. Intézetünkben használt hagyományos terápia kapcsán a CTV-PTV kiterjesztés tüdő régiók esetén általánosa 8-15 mm között van; (SBRT esetén a CTV megfeleltethető az ITV-nek) míg sztereotaxiás kezelés alkalmával ITV-PTV 3 mm. A kiterjesztések csökkentése jelentősen kisebb dózisterhelést okoz a védendő szerveknek.

3.3 Deformábilis (elasztikus) és rigid (merev) regisztrációs algoritmusok

A sugárterápiában a képi regisztráció alatt azt a folyamatot értjük, amikor két, vagy több képkészletet (CT, MRI, PET stb.) topológiailag illesztünk egymáshoz. Amennyiben ezeknek a képanyagonak valamilyen egészségügyi többlet információjuk van egymáshoz képest, ami elősegítik a kontúrozást, akkor már képfúzióról beszélünk. Ezek a képanyagok egymáshoz képest lehetnek azonos modalitások, illetve különbözők is (CT-CT, CT-MR, PET-CT stb.). A regisztrációs

folyamat célja, hogy megtalálják a „T” optimális térbeli transzformációt, amely egy képet egy másikra képez le:

$$T(x_B) = x_A$$

Ahol az x_A egy pont az A képben, az x_B pedig szintén egy pont a B képben. Vesszük a két képet: A-t általában referenciaképnek és B-t lebegő képnek nevezzük. A transzformáció a lebegő kép pontjait a referenciakép megfelelő pontjaival fedésbe hozza, így a transzformáció a referencia képkoordinátarendszeren van meghatározva.

A képregisztrációs algoritmusok kulcsfontosságú részei az adaptív sugárterápiás alkalmazásoknak, amelyekkel azonosíthatjuk és számszerűsíthetjük a képeken történt változásokat. Ezeket a változásokat felhasználhatjuk automatikus szegmentáláshoz, sugárterápiás tervezéshez és dózisösszegzéshez.

A T transzformációt különböző térbeli átalakítási modellekkel jellemezhetjük, és a szabadságfokok (DOF, Degrees Of Freedom) számának megfelelően lehet kategorizálni. A transzformációt hasonlósági méréssel optimalizáljuk egy iteratív folyamaton keresztül.

3.3.1 Rigid regisztrációk

Ez a regisztrációs eljárás összefügg a teststruktúrák, mint például a csontok merev viselkedésével. Megőrzi a távolságokat és a szögeket, és hat szabadságfokozattal rendelkezik (DOF): három a translációból és három a rotációból. A merev regisztrációt a mozgáskorrekciókhoz használják legtöbbször a sugárkezelések megkezdése előtt, illetve felhasználható a céltérfogot kontúrozása esetén is [6].

3.3.2 Deformábilis regisztráció

A deformábilis (elasztikus) vagy non-rigid regisztrációnál a transzformáció tartalmaz lokalizált, nem merev nyújtást. A deformábilis képregisztráció (Deformable Image Registration, DIR) számos alkalmazásban használható, például reprodukálhatjuk az emberi test rugalmas viselkedését. Ez az eljárás

komplexebb algoritmusokat igényel, mint a merev transzformáció, és nagyszámú paraméter meghatározása szükséges.

A regisztráció során az a cél, hogy megtaláljuk az optimális transzformációt,

$T: (x, y, z) \rightarrow (x', y', z')$, amely leképezi akármelyik voxel-t a referencia képre,

$R(x, y, z)$ megfelelően az $F(x', y', z')$ lebegő képen lévő voxel-lel. A legfontosabb feladat, hogy megtaláljuk a következő átalakítást:

$$T: (x', y', z') = (x, y, z) + (ux(x, y, z) + uy(x, y, z) + uz(x, y, z))$$

A fenti egyenletben az $u(x)$ elmozdulás vektort szeretnénk meghatározni, ami a B-Spline függvény segítségével számítható ki. Az elmozdulás vektor az a vektormező, amely tartalmazza az összes voxel összes eltolódási vektorját [6].

3.4 Képregisztrációs program

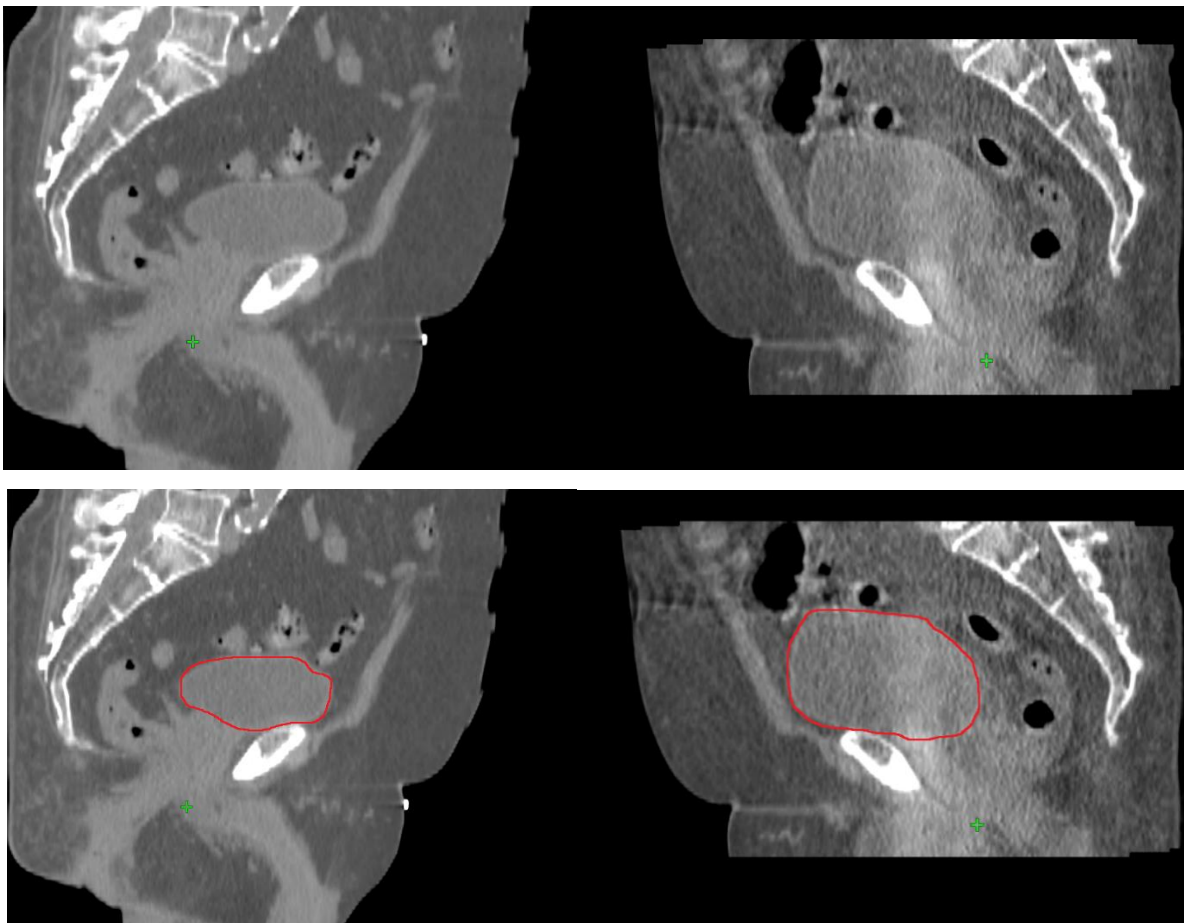
A diplomamunkám elkészítéséhez a Varian Eclipse 13.7 tervezőrendszert használtam. A rendszer tartalmaz képregisztrációs modalitást, mint merev, mint elasztikus regisztráció tekintetében, illetve ugyanebben a rendszerben található meg a konturozó applikáció is. A merev CT-CBCT regisztráció készíthető a lineáris gyorsító vezérlő számítógépén található szoftverrel (OBI) is. Ezzel történik a beteg besugárzását megelőző képi verifikáció a beteg kezelési pozíciójában. Ezt a folyamatot egy sugárterápiás szakasszisztens és egy sugárterápiás szakorvos végzi, tehát a képi illesztés nagyon pontos. Ezek a regisztrátumok mutatják meg a kezelés alatti valós állapotokat.

3.4.1 Rigid (merev) és deformábilis (elasztikus) regisztráció

Merev regisztráció során a besugárzási asztal és a regisztrációs szoftver lehetőséget ad, hogy 6 dimenzióban végezzünk eltolásokat annak érdekében, hogy a lehető legjobb illesztést érjük el. Ez a 6 dimenzió esetén az alap 3 translációs irány, cranio-caudális, laterális, anterior-posterior irányokon kívül rotáció és döntés. A munkámba csak olyan eseteket választottam, ahol csak translációs eltolásokkal hozták létre a merev regisztrációkat. Erre azért volt

szükség, mert a tervezőrendszer nem képes kezelni dózisszámolás tekintetében a döntést, vagy rotációt a CBCT-k esetében, ezért nem lett volna alkalmasak a későbbi vizsgálatokra.

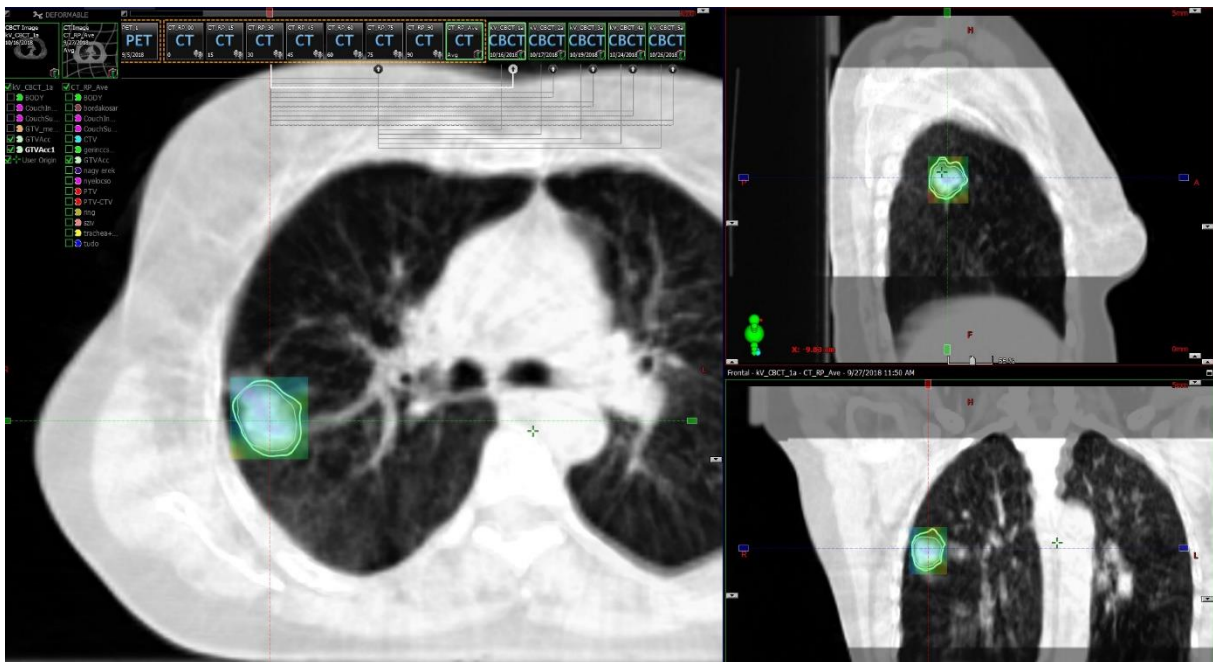
Elasztikus regisztrációk esetében, mindig lennie kell egy alap merev regisztrációnak, amit fel tudunk használni a deformábilis regisztrációhoz, hisz a szoftvernek ismernie kell az alap beállítást, hogy a két modalitás voxelhálója hogyan helyezkedik el egymáshoz képest. Elasztikus regisztráció alkalmával ugyanazt szeretnénk elérni, mint merev regisztrációnál, két képi modalitás esetében az „egymáshoz tartozó” voxelek a lehető legjobban fedésbe kerüljenek a regisztráció alkalmával. Viszont vannak olyan anatómiai változások, amik ezt nem teszik lehetővé merev regisztráció esetében, mint például, amikor egy telt és egy üres hólyagot szeretnék regisztrálni (9. ábra).



9. ábra: Hólyagtelttség különbség tervezési CT és CBCT között, ugyan azon beteg különböző hólyagtelttsége egymást követő két napon.

Ebben az esetben nem lehet a két voxelhálót fedésbe hozni, mert az egyes területek nem fedik egymást. Ha folyamatos légzésben végezzük el a CT/CBCT-t, a mellkasfal mindig más állapotban lesz, mint az eredeti CT-n. Az elasztikus regisztrációt mindig úgy kell elvégeznünk, hogy kijelöljük azt a térfogatot a testen belül, ahol szeretnénk véghezvinni a deformációt; így csak ott fog létrejönni változás, ahol azt engedélyeztük. A tüdődaganatos betegek vizsgálatnál a CT-n látható tumor formája, nagysága, sűrűsége releváns, ezért csak a tumor környékén kell kijelölni a deformálandó térfogatot, és nem foglalkozunk a mellkasfal , illetve a szív alakjával.

Ezek a térfogatok nem fontosak a céltérfogat dózislefedettsége szempontjából (10. ábra).

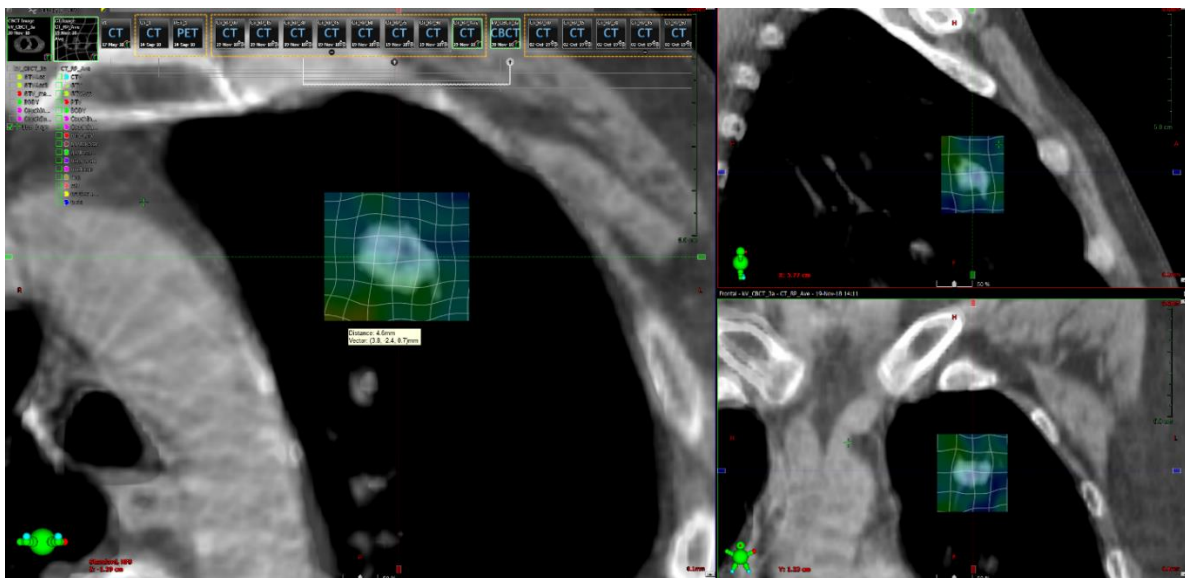


10. ábra: Tüdő SBRT tervezési CT-CBCT közötti deformábilis regisztrációjának VOI-ja.

3.4.2 Regisztrátumok kontúrozása

A CBCT képanyagok önmagukban sajnos nem adnak információt a vizsgálni kívánt térfogat, tehát a GTV állapotáról, ezért ezeket újra kell kontúrozni. Ezt a folyamatot két módon végeztük el. Először a betegről tervezési 4D CT-t készítünk. Ebben az esetben a légzési görbe detektálásával az átlag CT-n kívül még 7

különböző légzési fázisban CT képsorozatot készítünk. Ezt követően a sugárterápiás szakorvos az összes fázis esetén berajzolja a látható GTV-t, kivéve az átlag CT-n. A berajzolt kontúroknak meghatározzuk az unióját, majd ezt rámásoljuk az átlag CT-re, ezt a térfogatot használjuk a tervezéshez. Ezt követően a sugárterápiás szakorvos meghatározza a CBCT-n vélt elváltozásokat. A CBCT-t úgy kell tekintenünk, mint egy átlag CT-t, tehát nincs több fázisunk, ezért csak egy kontúrt kell berajzolnia. Bizonyos esetekben a már meglévő átlag tervezési CT-n lévő eredeti kontúrt rigid regisztráció után átmásolják a CBCT képanyagára. Ebben az esetben ellenőrizni kell, hogy minden síkban megfelelő-e a kontúr. Deformábilis regisztrációt kell alkalmazni abban az esetben, ha a GTV tulajdonságai megváltozhattak a teljes kezelési idő alatt. Legszembetűnőbb változás a tumor alakjában következhet be, ebben az esetben alkalmazunk adaptív kontúrozást, amikor a tervezési CT voxelhálóját hozzádeformáljuk a CBCT- voxelhálójához csak abban a térfogatban, ahol a GTV van. Ezután a rendszer vektorháló deformációt alkalmazza a tervezési CT-n berajzolt GTV térfogat pontjain (11. ábra), majd a deformált térfogatot rá tudjuk másolni a CBCT-re, és össze tudjuk hasonlítani a további struktúrákkal.



11. ábra: A GTV deformált voxelhálójá deformábilis regisztráció esetén.

3.5 Sugárterápiás tervezés

A sztereotaxiás tervek elkészítését mindig a 4D CT átlag CT-jére készítjük el. Az átlag CT fogja képviselni az átlagos anatómiai viszonyokat a testen belül. CT-képkészlet 2,5 mm-es szeletvastagsággal készül a teljes tüdőterefogatról. Alsó harmadi tüdőtumорок esetén alkalmazni kell haskompressziós övet, így csökkentve a tüdőben elhelyezkedő tumor elmozdulását (12. ábra).



12. ábra: Beteg rögzítés haskompressziós öv segítségével.

A CTV-t 3 mm-es margóval ki kell terjeszteni, így létrehozva a PTV térfogatát. A besugárzási tervek minden esetben RapidArc technikával készülnek. A kezelési ívek irányultsága attól függ, hogy melyik oldali elváltozásról van szó, de minden esetben parciális íveket alkalmazunk, kivéve, ha centrális elhelyezkedésű az elváltozás, akkor teljes 360 fokos kezelési ívek alkalmazunk. Ívek száma minimum kettő az MLC „tongue and groove” hatása miatt [7].

A kettőnél több ív alkalmazásával növelhetjük a tervezés szabadsági fokát, megakadályozható a ganty forgási sebességének lassulása, csökkenthetjük a tervünk komplexitását is, ami biztonságosabb kivitelezést eredményez. Jaw tracking opciót 2x2 cm² mezőméretig alkalmazunk; a kollimálás nagysága függ a céltérfogat alakjától, de legalább 5 foknál nagyobb kell, hogy legyen, ezzel csökkentve a MLC közötti átszórás hatását. Minden esetben simító szűrő nélküli

(FFF – flattening filter free) sugárnyalábot alkalmazunk, mert ezzel nagyobb maximális dózisteljesítményt tudunk elérni, ami szintén több szabadsági fokot, illetve rövidebb kezelési időt is eredményez [8].

A dózisszámoláshoz AAA algoritmus használtunk, 0,125 mm-es számolási rács mérettel (calculation grid size) a teljes CT térfogatra. A fluens optimalizáló felületen 1,25 mm-es struktúra felbontást alkalmaztunk. Ezután a céltérfogatra és a védendő szervekre meghatároztuk a dóziselőírásokat és dózismegszorításokat.

A tervezési CT-re elkészített besugárzási tervet rámásoltam a CBCT-re, ebben az esetben az MLC-k által létrehozott fluens változatlan megmarad, ezzel biztosítva, hogy a terv mechanikai paramétereit (MLC mozgások, dózis teljesítmény, gantry sebesség, leadott MU) ugyanaz, mint az eredeti terven. A terv CBCT-re történő másolásakor az eredeti középpont úgy tolódott el automatikusan, ahogy a szakorvos a beteg kezelés megkezdése előtt elmozgatta a beteget. Tehát ezzel az automatikusan eltolt izocenterrel biztosítani lehet, hogy a kezelési pozíció is figyelembe legyen véve a dózisos újra számolása folyamán. A CBCT-k felhasználását dózisszámolásra fenttartással kell kezelni, hisz egy másik technikai megoldásokkal dolgozó képalkotó rendszerről beszélünk, aminek a képminősége különbözik a dedikáltan tervezéshez használt CT-től; a CBCT-k HU (Hounsfield Unit) kalibrációs görbéi jelentősen eltérnek a hagyományos CT-től.

3.5.1 GTV kontúrok és térfogatok elemzése

A kontúrok elemzésére a Varian Eclipse tervezőrendszer által szolgáltatott Dose Statistic opció számértékeket vettem alapul, mely értékek automatikusan kiíródnak a szoftveren belül. Elemeztem az eredeti GTV-k és a deformábilis regisztráció után létrehozott GTV kontúrok térfogatának változását, meghatároztam a megfelelő GTV térfogatok metszeteit, a térfogatok sűrűségét, és az átlag Hounsfield egységeket.

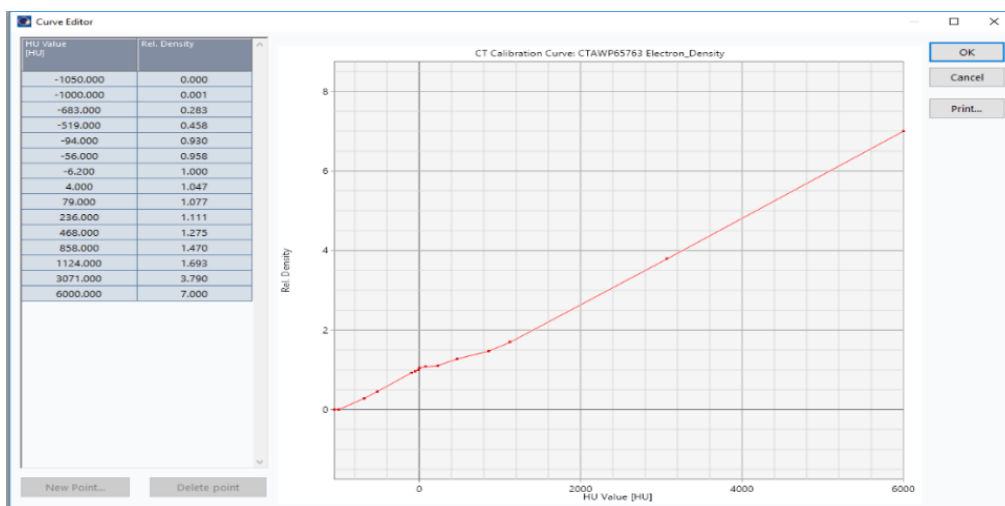
3.5.2 A CBCT Hounsfield egységének meghatározása és vizsgálata

Ha megnézzük a beteg diagnosztikus CT felvételét néhány héttel a sztereotaxiás sugárkezelés után, sok esetben azt láthatjuk, hogy ez eredetileg jól körülhatárolt tumoros képlet, már csak egy elkent daganatmassza lesz, aminek láthatóan változott a sűrűsége. Ez amiatt jöhet létre, mert nagy terápiás dózisokat közlünk a tumornal (5x12Gy), ami nem csak láthatatlan DNS kettőslánc törést okoz, hanem látható, szövetroncsló hatása is van. Tehát felmerült a kérdés, hogy ez az erősen ablatív hatás nem alakul-e ki már az első frakció után, vagy bármikor a kezelés közben. Miközben a tumorszövet roncsolódik, változik a sűrűsége, ami viszont hatással van a dózisszámolásra. Munkámban összehasonlítottam a GTV sűrűségét a tervezési CT-n, illetve a CBCT-n rigid és a defomábilis képrekonstrukció esetén. Figyelembe kell venni, hogy a CBCT esetében rosszabb a képminőség.

A nemzetközi irodalom számtalan cikkben foglalkozott a kúpsugaras CT-k képminőség, illetve CT szám vizsgálatával. Nagyon sok fajta lineáris gyorsító és hozzátartozó CBCT van a világon, és nagyon sokféle képminőség fantom is létezik. Diplomamunkámban Varian Truebeam 2,7 lineáris gyorsítón található Varian CBCT-n végeztem méréseket (13. ábra). Ezen a készüléken kezeltük a betegeket, akik anyagát feldolgoztam. A képminőség vizsgálatához Gammex RMI 467 fantomot használtam. Összehasonlítás alapdataként a Siemens Somatom Definition AS tervezési CT képanyagát, és hozzá tartozó kalibrációs görbét használtam (14. ábra)



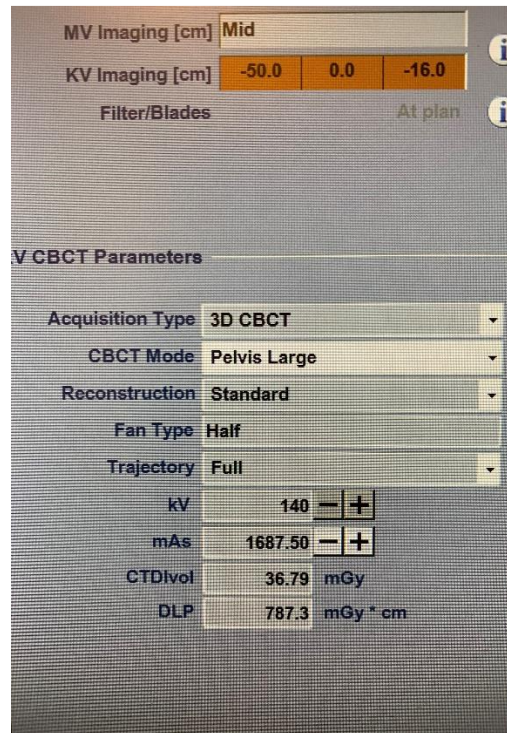
13. ábra: Varian TrueBeam 2.7 lineáris gyorsító CBCT karokkal, kezelő asztalon Gammex RMI 467 képminőség fantom.



14. ábra: A tervezési spirál CT kalibrációs görbéje.

A Gammex RMI 467 képminőség fantom többféle emberi testre jellemző sűrűségű inzerttel rendelkezik, melyeknek helyzete a fantomon belül szabadon változtatható. Vizsgáltam a HU- relatív elektron denzitás (kalibrációs görbe) közti kapcsolat uniformitását. A fantomról 5 napon keresztül különböző napszakokban készítettem CBCT-eket, vizsgálva a különböző üzemi hőmérséklet esetleges hatását. Minden alkalommal 3 különböző CT protokollt alkalmaztam (15. ábra). Fél íves alaphelyzetben lévő detektoros tüdő protokollt (FT), teljes íves félig kitolt detektoros tüdő protokollt (TF) és teljes íves félig kitolt detektorú protokollt (KM). A régiók közötti különbséget a csőáram változása jelentette, a

csőfeszültség minden alkalommal ugyan az volt. A normál, illetve a félig kitolt detektorral a képalkotás látómezejét lehet módosítani.



15. ábra: Lineáris gyorsító képalkotó rendszerének beállítási felülete.

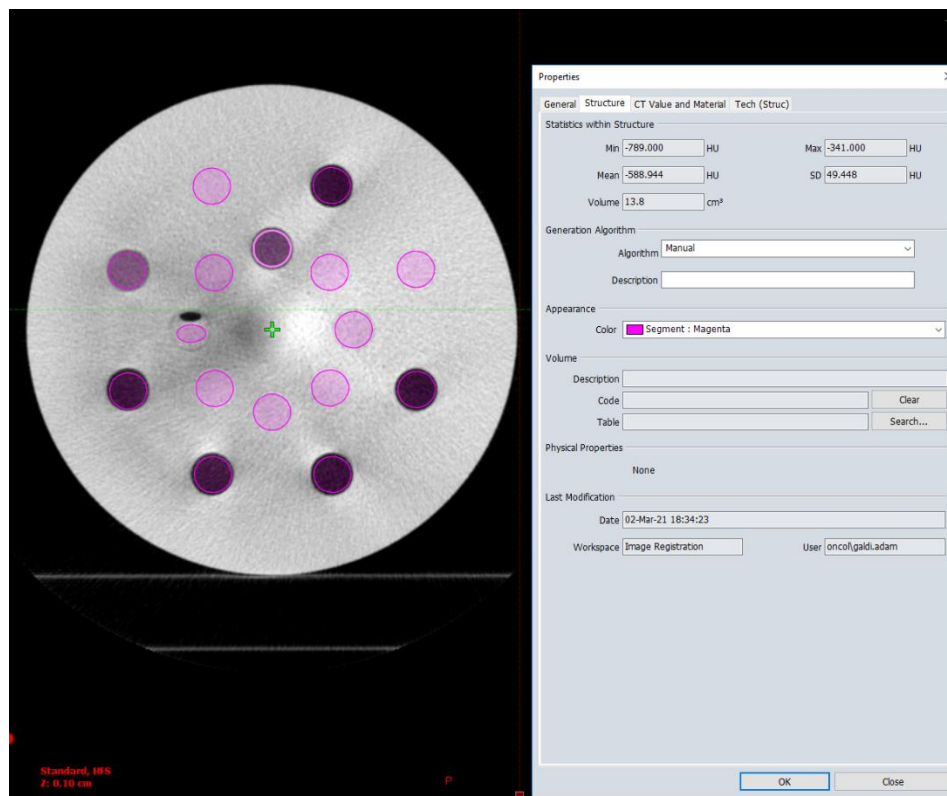
Továbbá vizsgáltam a nagysűrűségű inzertek okozta artifaktumokat (16. a. ábra). Alapvonalnak az eredeti méréseket vettem, második elrendezésben kivettem a nagysűrűségű inzerteket a fantomból, melyek egyébként se relevánsak a vizsgált tüdő térfogatban. Ebben az esetben is az előbb említett 3 különböző protokollt alkalmaztam.



16. ábra: a. Gammex RMI 467 nagy sűrűségű inzertek nélkül; b. csont inzertek nélkül; c csont inzertek nélkül áthelyezett pozíciókban.

Harmadik esetben folytattam az előző módszertant, és a fantomból kivettem minden csont sűrűségű betétet, és úgy készítettem el a három CBCT felvételt (16. b. ábra). A negyedik esetben azt vizsgáltam, hogy okoz-e változást a HU - relatív elektron denzitás kapcsolatán az, ha a fantomban elhelyezett inzertek helyzetét megváltoztatom (16.c. ábra).

A mérési pontok kiértékelését a tervezőrendszerben végeztem el. Az inzertek belsejében létrehoztam identikus henger alakú térfogatokat, amik szigorúan csak a betétek sűrűségéről adnak információt. Ezeket a térfogatokat másoltam át mindegyik CBCT felvételre, hogy az esetleges térfogatváltozások okozta hibákat kiküszöböljem. Ezek után kigyűjtöttem a térfogatok átlag HU értékét és a standard deviációt (17. ábra).



17. ábra: Gammex RMI 467 vizsgált térfogatai és a hozzá tartozó kiolvasási felület a tervezőrendszerben.

Azért tartottam fontosnak ezeknek a vizsgálatoknak az elvégzését, mert e módszer alapján hozzuk létre a CT kalibrációs görbét a spirál CT-k esetén, és

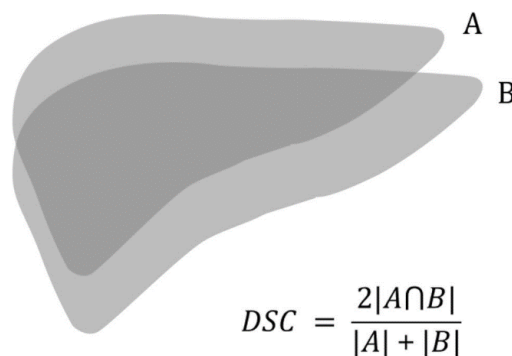
implementáljuk a tervezőrendszerbe, ami a dózisszámolás alapja. Ha a legpontosabb dózisszámolási eljárást végzem adaptív terápia esetén, és a CBCT képanyagokat szeretném használni a tervezéshez, ismerni kell a CBCT kalibrációs görbét.

3.5.3 Dice Similarity index

Dice Similarity Index (DSI) alatt egy hasonlósági definíciót értünk, melynek képlete:

$$DSI = \frac{2 \times |A \cap B|}{|A| + |B|}$$

ahol az IAI és IBI különböző kontúrok térfogatainak abszolút értékei; értéke 0 és 1 között változik. Akkor kapunk nullát, ha két vizsgált térfogat egyáltalán nem fedt egymás; nulla és egy közötti érték esetén valamilyen átfedés van; és 1, ha a két térfogat teljesen megegyezik [9]. Munkámban vizsgáltam, hogy a tervezési GTV kontúrok mennyire egyeznek meg az adaptívan automatikusan, számítógép által bekontúrozott GTV-vel. Ez az érték csak egy arányszámot szolgáltat, arról nem ad információt, hogy térben merre volt eltérés a két kontúr között, viszont jellemzi az automata kontúrozás jóságát.



DSC: Dice similarity coefficient

18. ábra: Dice similarity index példa máj alakú kontúr esetén.[9]

3.5.4 Dozimetriai eltérések vizsgálata

Fontos információ egy beteg kezelése szempontjából, hogy a kezelni kívánt daganatos térfogat az előírt terápiás dózist kapta-e meg a terápia során. A kezelés eredményessége szempontjából az alul- és a túldozírozás is hibának számít. A beteg beállítási pontossága és a szöveti denzitás értékek befolyásolják a dóziskiszolgálás eredményességét. Számtalan dozimetriai paramétert lehetne vizsgálni, munkámban az átlagdózisok vizsgálatát választottam, mivel klinikailag nagyon fontos, hogy egy bizonyos dózissal sugarazzuk be a tumor térfogatát, amivel biztosítani lehet a statisztikailag elvárt túlélést a beteg számára [11]. A biológiailag effektív (BED - Biologically Effective Dose) dózis értékben megadva PTV-re esetünkben 132 Gy, a tumorszövetre vett $\alpha/\beta=10$ Gy értékkel számolva [10]. Mivel a tervezés folyamán fizikai dózisokat látunk, ezért nagyon fontos tudni, hogy kisebb esetleges változások, milyen valós biológiailag effektív dóziszváltozásokat okoznak.

4. Eredmények

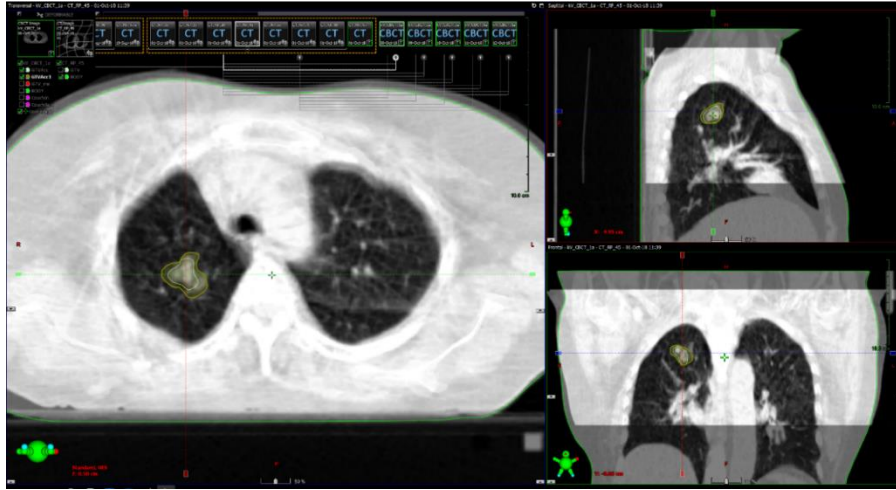
4.1 A betegadatok elemzése

Az 1. táblázatban található a vizsgált betegek spirál CT-n meghatározott GTV térfogati értékei (GTV-CT), illetve ezek változása a napi CBCT-k függvényében (GTV-CBCT).

1. Táblázat: A betegek GTV térfogati adatainak változása a képregisztráció függvényében

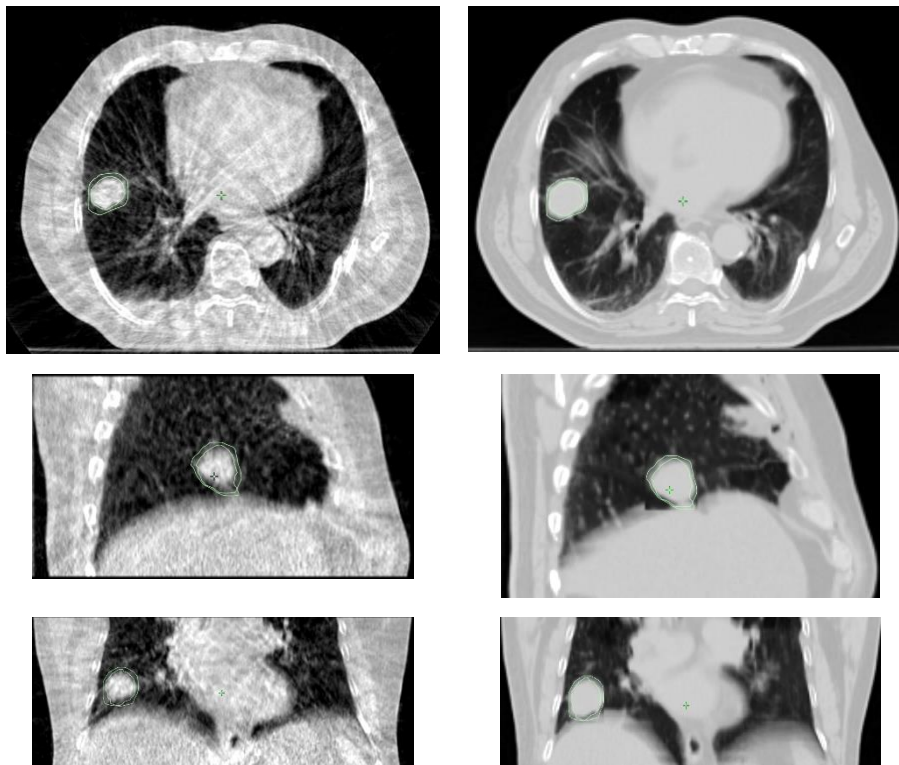
Beteg szám	Regisztráció	GTV-CT (cm ³)	GTV-CBCT1 (cm ³)	GTV-CBCT2 (cm ³)	GTV-CBCT3 (cm ³)	GTV-CBCT4 (cm ³)	GTV-CBCT5 (cm ³)
1.beteg	Rigid	7,1	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
	Deform		10,8	7,4	12,4	11,3	12,1
2.beteg	Rigid	17,7	17,6	17,6	17,6	17,6	17,6
	Deform		25,2	33,8	30,2	30,5	23,7
3.beteg	Rigid	5,2	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1
	Deform		7,3	9,9	7,9	4,8	9,7
4.beteg	Rigid	3,7	3,6	3,5	3,6	3,7	3,6
	Deform		7,7	9,7	9,0	9,2	8,6
5.beteg	Rigid	2,2	2,1	2,1	2,2	2,2	2,1
	Deform		3,6	1,9	3,4	2,9	3,8
6.beteg	Rigid	2,3	2,1	2,2	2,2	2,2	2,2
	Deform		1,8	4,8	3,2	4,3	3,9
7.beteg	Rigid	1,1	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
	Deform		2,6	2,7	1,6	2,4	2,8
8.beteg	Rigid	4,7	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6
	Deform		8,6	9,4	7,6	8,3	10,1
9.beteg	Rigid	6,9	6,8	6,8	6,8	6,8	6,9
	Deform		6,9	6,2	8,1	7,3	7,7
10.beteg	Rigid	2,1	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
	Deform		1,9	2,6	6,5	4,8	6,1
11.beteg	Rigid	7	6,8	6,8	6,7	6,9	6,9
	Deform		9,4	10,1	6,6	6,0	6,1

A számszerű térfogati adatokon kívül vizuálisan is értékeltük a kontúrokat; az orvosaink által újra meghatározott GTV térfogatok szinte az összes esetben az elsődleges kontúrok átmásolásával kapták merev regisztráció után. Esetünkben ez 50 kontúrt jelent, ami alapján megállapító, hogy ha ezeket a kontúrokat szabadkézzel módosították volna, azzal eleve a rajzolási bizonytalanságot növelték volna, és nem a GTV kontúr pontosságát. Ez viszont azt is feltételezi, hogy a tumorok mérete, alakja időben nem változott a leadott dózis függvényében (19. ábra).



19. ábra: Tervezési CT-n és CBCT-n látható különböző méretű GTV kontúrok.

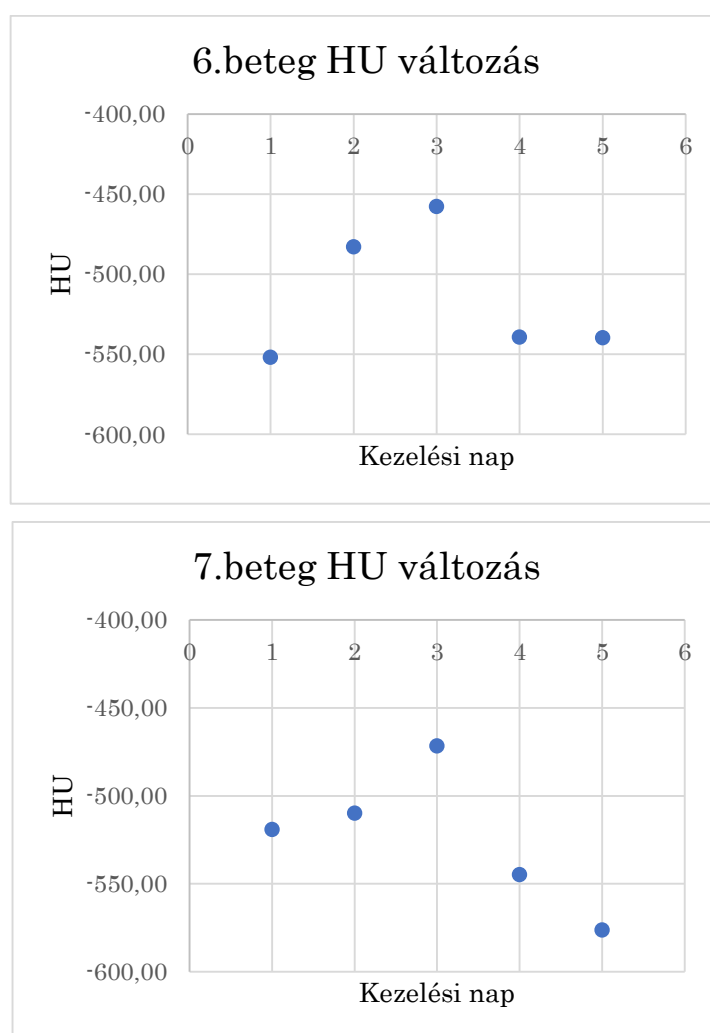
Ezt követően elemeztem a deformábilis regisztráció utáni módosult GTV kontúroka ebben az esetben viszont már jelentősebb eltéréseket tapasztaltunk, a kiindulási állapothoz képest. (20. ábra)



20. ábra: Tervezési CT és CBCT rigid (baloldal) és a deformábilis (jobb oldal) regisztrációja és a létrehozott GTV kontúrok.

Ezek után kiszámoltam a térfogatok százalékos eltéréseit mindkét GTV kontúr esetén, az elasztikus regisztráció utáni létrehozott adaptív GTV kontúrok 60.9%-kal adódtak nagyobbak, mint az eredeti GTV kontúrok.

A CBCT-ken rigid regisztrációval létrehozott kontúrok esetében a beteg kezelése alatt, frakcióról frakcióra nem változik szignifikánsan a GTV átlag sűrűségét jellemző HU érték, a minimális változások nem relevánsak a besugárzástervezés szempontjából (21. ábra).



21. ábra: A 6. és 7. betegek HU változása az 5 napos kezelés alatt.

4.2 Dice Similarity index elemzése

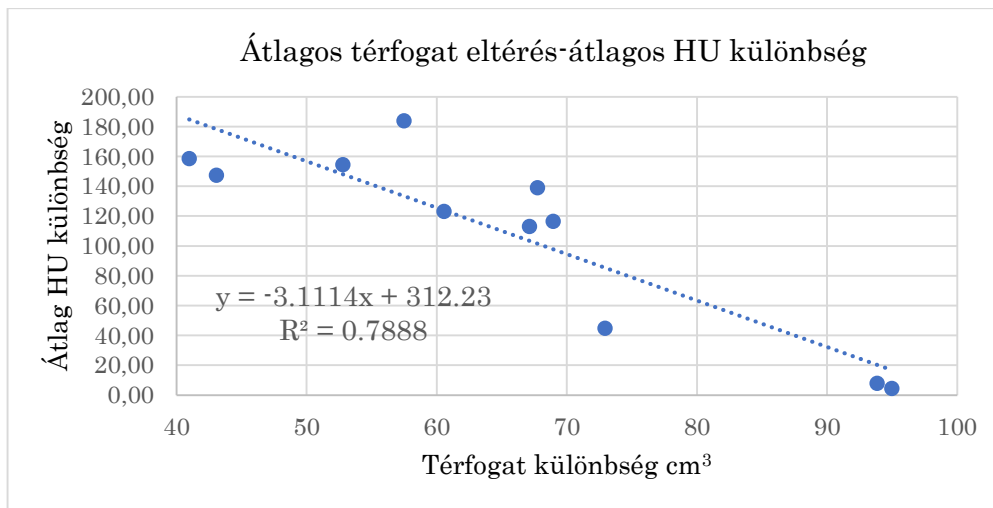
A DSI megmondja, hogy a rigid, illetve deformábilis képregisztrációval létrehozott kontúr mennyire esik egybe, az eredmények a 2. táblázatban láthatók.

2. Táblázat: A DSI értékek az egyes betegek és az elvégzett CBCT vizsgálatok alapján.

	CBCT1 (DSI)	CBCT2 (DSI)	CBCT3 (DSI)	CBCT4 (DSI)	CBCT5 (DSI)
1. beteg	0,79	0,93	0,72	0,78	0,73
2. beteg	0,8	0,68	0,72	0,71	0,74
3. beteg	0,81	0,68	0,77	0,81	0,69
4. beteg	0,64	0,53	0,57	0,57	0,59
5. beteg	0,70	0,80	0,71	0,59	0,51
6. beteg	0,77	0,63	0,81	0,68	0,69
7. beteg	0,56	0,54	0,62	0,59	0,53
8. beteg	0,70	0,66	0,75	0,71	0,63
9. beteg	0,92	0,91	0,85	0,81	0,85
10. beteg	0,92	0,87	0,47	0,59	0,49
11. beteg	0,81	0,79	0,90	0,84	0,82

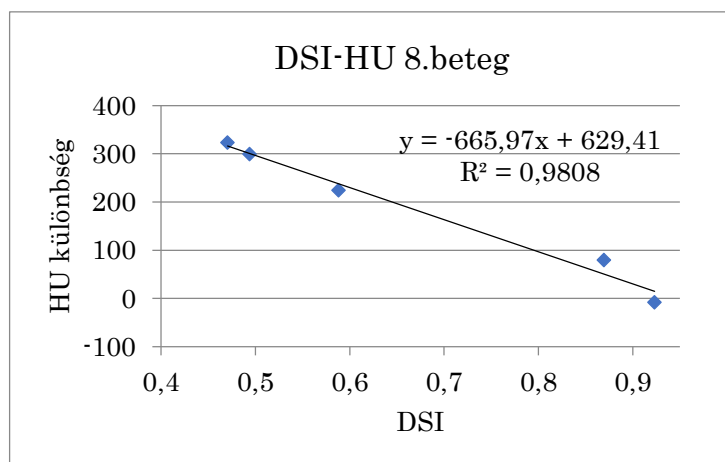
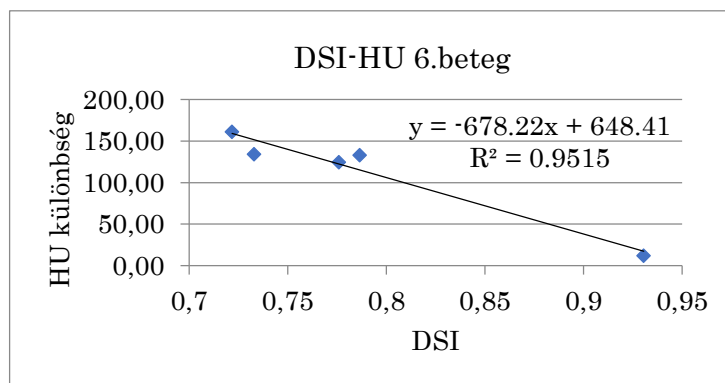
Az átlag DSI érték az egész vizsgált beteganyagra nézve 67,5 %-nak adódott. Tehát elmondható, hogy a térfogatok átlapolóak, viszont az elégségesnél rosszabb hasonlóságok adódtak.

Korrelációt találtam a rigid és deformálisan létrehozott kontúrok térfogatának átlagos eltérése és a két térfogat átlagos HU különbsége között. Ha a két térfogat között kisebb a százalékos térfogati eltérés, akkor a HU különbség eltérés is kisebb lesz (22. ábra).



22. ábra: Átlagos térfogat eltérés - átlagos HU különbség a vizsgált beteganyagra vonatkozóan.

Kapcsolatot találtam a DSI és a HU között, ha minél kisebb a két kontúr között a HU különbség, akkor a két kontúrnak egyre jobban hasonlítani kell egymásra, így tehát a DSI indexnek is egyre jobban egyhez kell közelíteni (23. ábra).



23. ábra: A DSI paraméter és a HU különbség kapcsolat.

4.3 A CBCT képek HU paramétereinek meghatározása és elemzése

Munkámban vizsgáltam a HU- relatív elektron denzitás (kalibrációs görbe) közti kapcsolat uniformitását. A fantomról 5 napon keresztül különböző napszakokban készítettem CBCT-eket, vizsgálva a különböző üzemi hőmérséklet esetleges hatását.

Minden alkalommal 3 különböző CT protokollt alkalmaztam (15. ábra). Fél íves alaphelyzetben lévő detektoros tüdő protokollt (fél tüdő, FT), teljes íves félig kitolt detektoros tüdő protokollt (teljes tüdő, TT) és teljes íves félig kitolt detektorú kismedence protokollt (kismedence, KM).

CBCT kalibrációs görbék vizsgálatánál az alacsonyabb csőáramú, illetve félíves leképezésű, kis FOV látómezejű „half lung” protokoll, különböző időpontokba vizsgált uniformitása különbözik a másik két vizsgálti protokolltól (3,4 és 5. táblázat, 24. ábra).

3. Táblázat: A TT protokoll HU elemzése

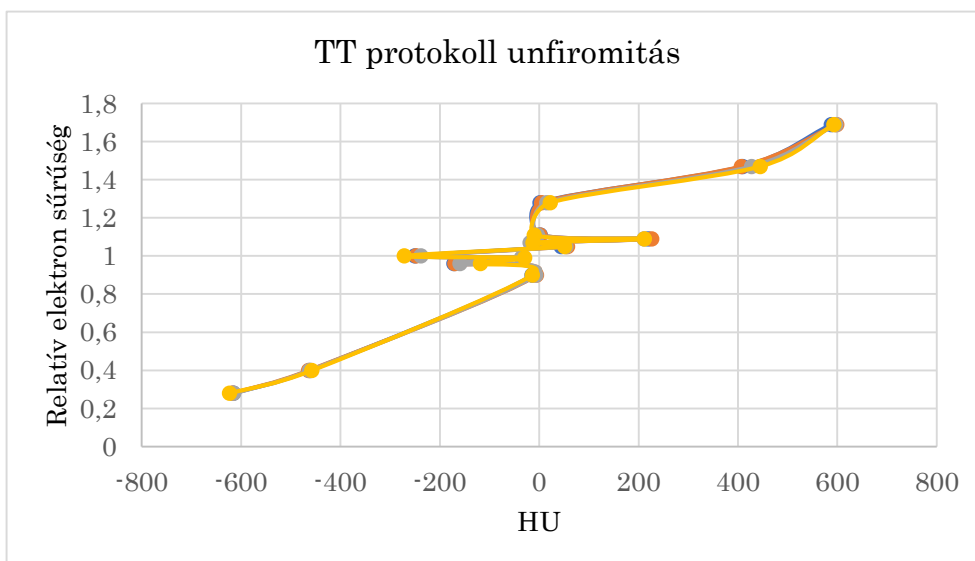
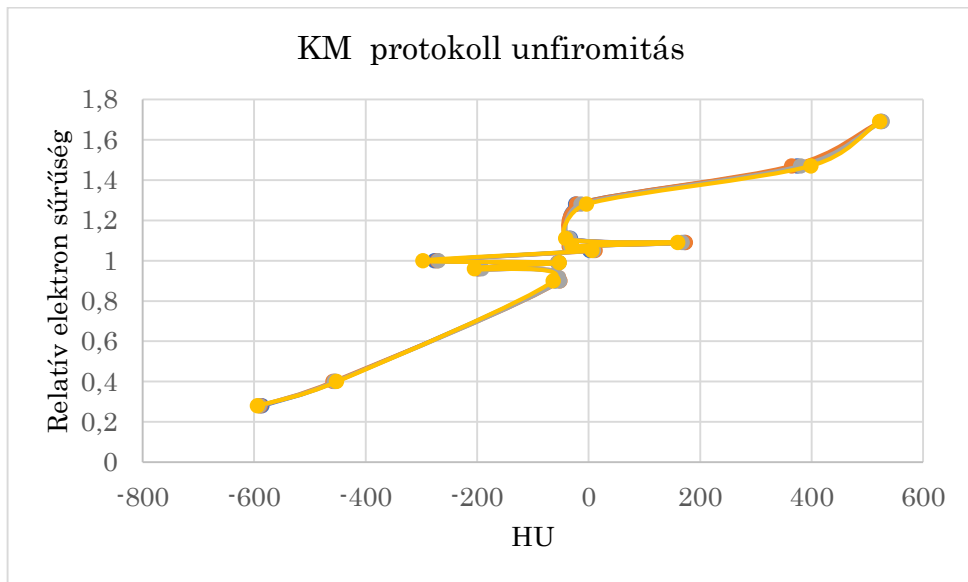
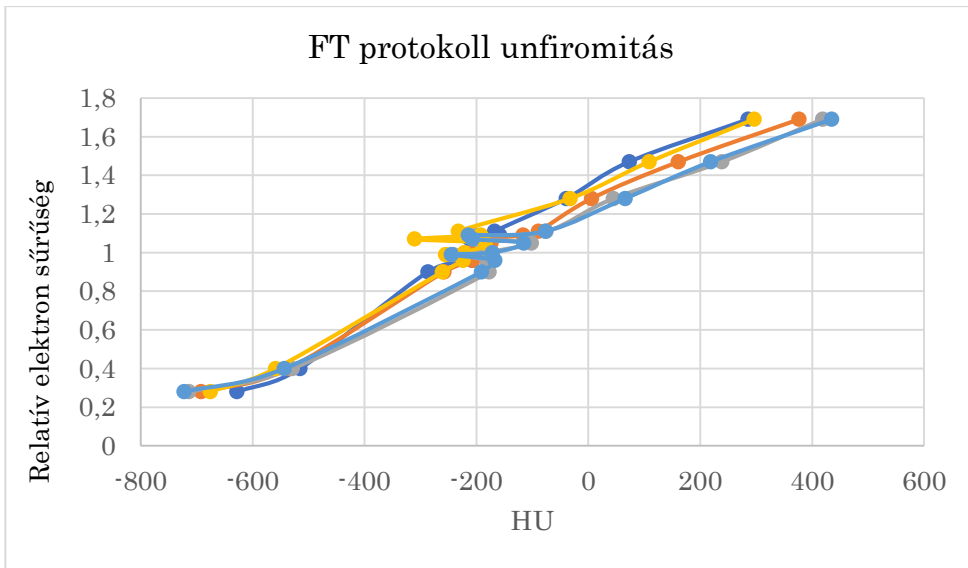
TT protokoll					
Inzert elnevezés	Relatív elektron sűrűség	Eredeti (HU)	Nagy sűrűségű csont inzert nélkül (HU)	Csont inzert nélkül (HU)	Átrendezett inzertek nélkül (HU)
LN-300 Lung	0,28	-617	-577	-789	-611
LN-450 Lung	0,40	-460	-500	-503	-519
Adipose	0,90	-10	-25	-35	-219
Breast	0,96	-154	-199	-187	-86
Solid water	0,99	-31	-40	-34	-90
True water	1,00	-251	-198	-198	18
Brain	1,05	51	30	8	-45
Liver	1,07	-13	-166	-121	74
Inner Bone	1,09	217	96	-	-
B-200 Bone	1,11	-2	78	-	104
CB2-30%	1,28	11	-	-	
CB2-50%	1,47	422	-	-	
Cortical Bone	1,69	594	-	-	

4. Táblázat: A FT protokoll HU elemzése

FT protokoll					
Inzert elnevezés	Relatív elektron sűrűség	Eredeti (HU)	Nagy sűrűségű inzert nélkül (HU)	Csont inzert nélkül (HU)	Átrendezett inzert (HU)
LN-300 Lung	0,28	-687	-645	-663	-612
LN-450 Lung	0,4	-537	-632	-639	-520
Adipose	0,9	-235	-216	-253	-220
Breast	0,96	-198	-250	-262	-86
Solid water	0,99	-233	-236	-252	-90
True water	1	-200	-204	-233	18
Brain	1,05	-151	-181	-198	-46
Liver	1,07	-224	-167	-188	74
Inner Bone	1,09	-1774	-304	-	-
B-200 Bone	1,11	-129	-305	-	105
CB2-30%	1,28	9	-	-	-
CB2-50%	1,47	160	-	-	-
Cortical Bone	1,69	362	-	-	-

5. Táblázat: A KM protokoll HU elemzése

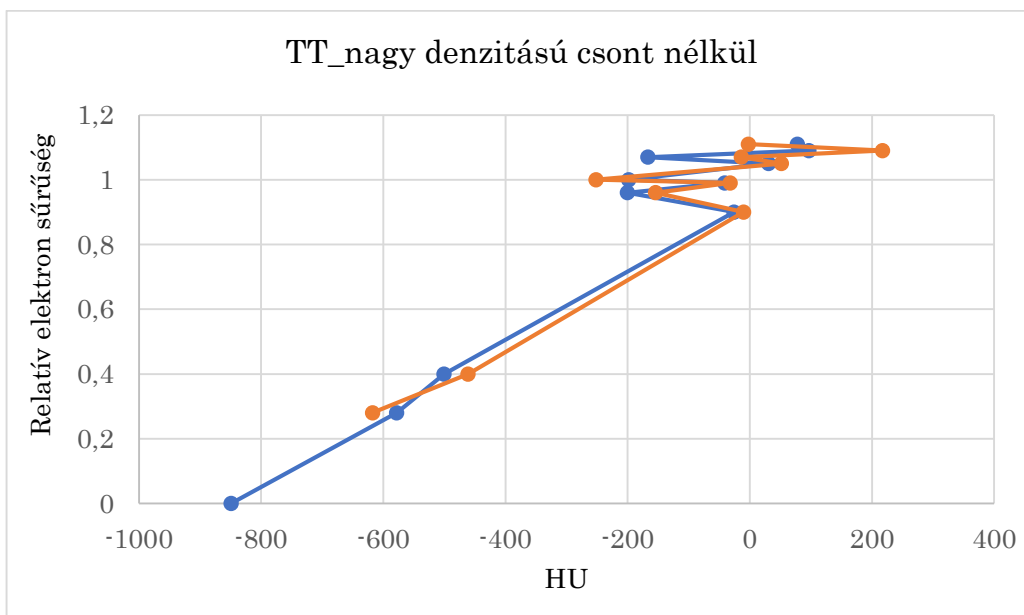
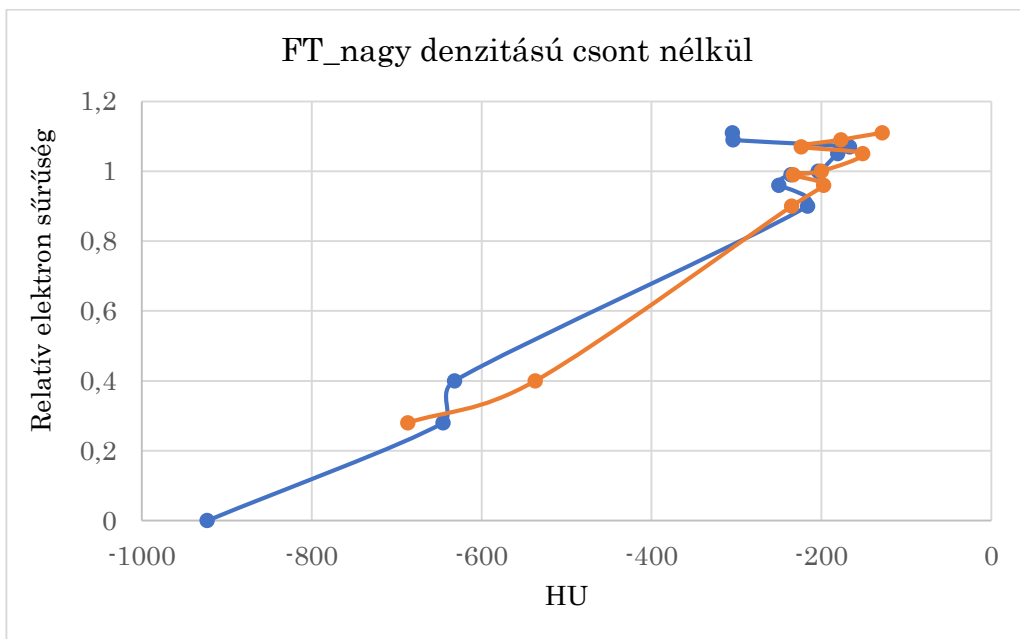
KM protokoll					
Inzert elnevezés	Relatív elektron sűrűség	Eredeti (HU)	Nagy sűrűségű csont nélkül (HU)	Csont nélkül (HU)	Átrendezett inzertek (HU)
LN-300 Lung	0,28	-590	-582	-588	-586
LN-450 Lung	0,4	-455	-492	-496	-498
Adipose	0,9	-56	-84	-84	-229
Breast	0,96	-198	-229	-216	-85
Solid water	0,99	-54	-65	-57	-149
True water	1	-279	-240	-234	9
Brain	1,05	7	-26	-31	-55
Liver	1,07	-32	-186	-146	56
Inner Bone	1,09	169	75	-	-
B-200 Bone	1,11	-36	64	-	96
CB2-30%	1,28	-15	-	-	-
CB2-50%	1,47	380	-	-	-
Cortical Bone	1,69	525	-	-	-

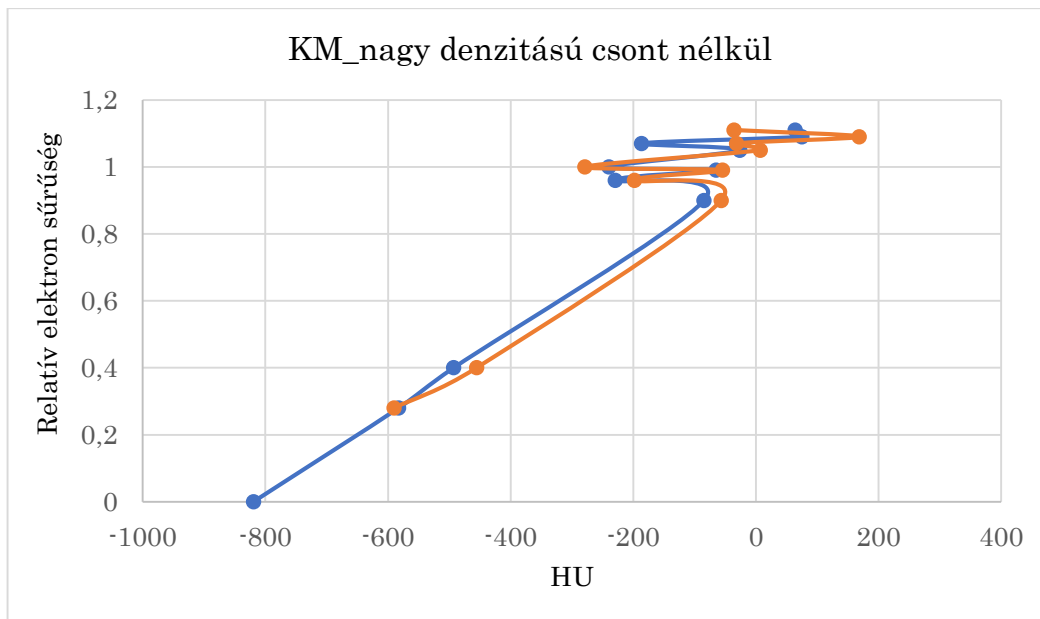


24. ábra: Különböző protokollok naponta végzett CBCT közötti HU különbség.

Ennek értelmében a FT protokoll kivételével a felvétel HU uniformitása nem függ a berendezés bemelegedésétől. Illetve látható, hogy a FT protokoll standard deviációja magasabb, mint a másik két protokoll esetében.

Abban az esetben, ha az inzertek közül kivettem az 1,28; 1,47; 1,69 g/cm³ sűrűségűeket a következő kalibrációs görbéket kaptam összehasonlítva az összes betéttel felvett kalibrációs görbével (25. ábra).

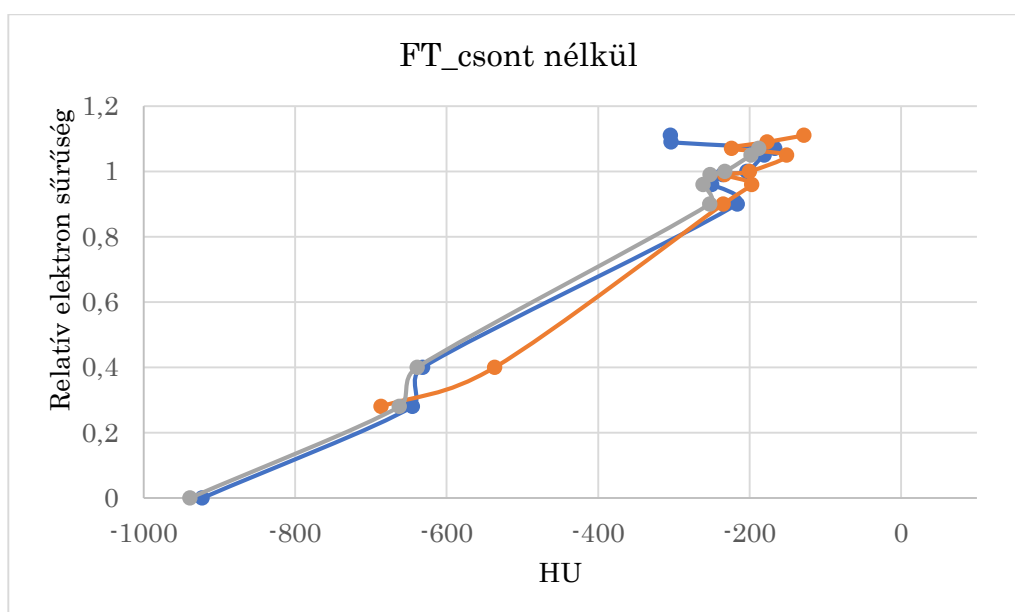


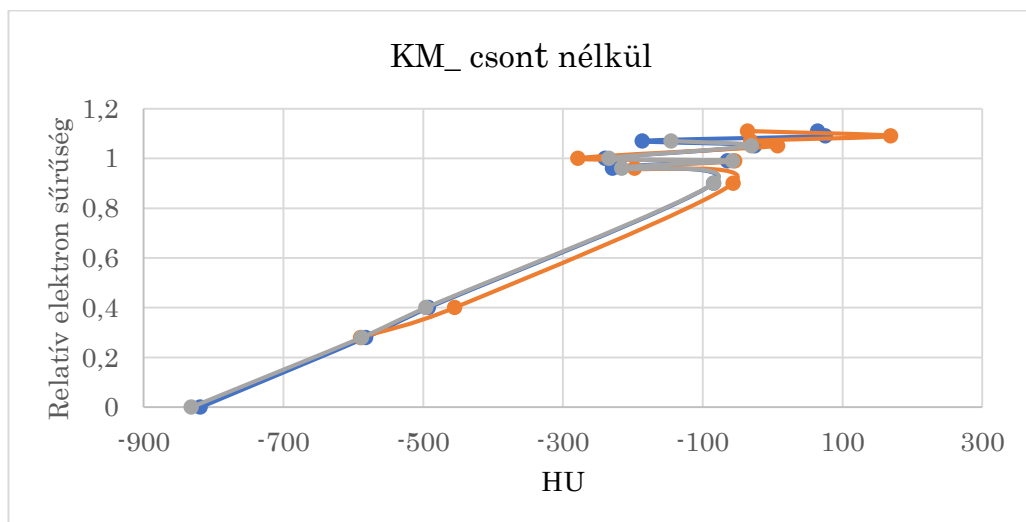
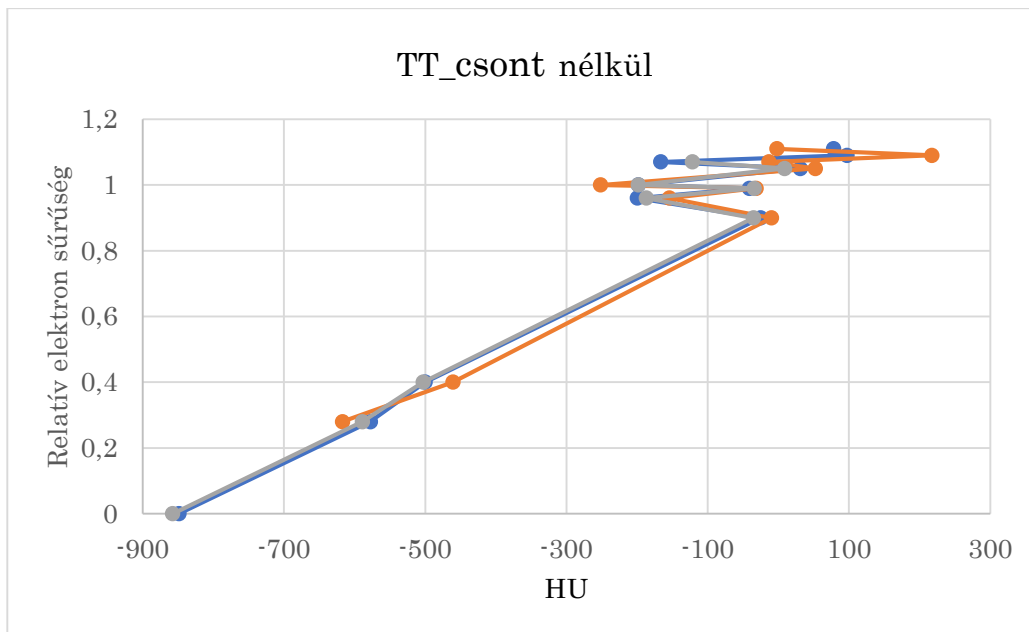


25 ábra: Különböző protokollok közötti HU különbség nagy denzitású csont inzert nélkül; kék a csont nélküli görbe, sárga eredeti görbe.

Látható, hogy a tüdő denzitású térfogatban elég jó egyezést tapasztalunk, kivétel az FT protokollnál, viszont ahogy közelítjük a légyszövet sűrűségét, teljesen más görbét kapunk.

Következő mérés elrendezésnél már 1,11; 1,09 g/cm³ inzerteket is eltávolítottam a fantomból. Ebben az esetben a következő kalibrációs görbéket kaptuk összehasonlítva az eredeti és 3 kivett csontsűrűségű inzerttel (30. ábra).

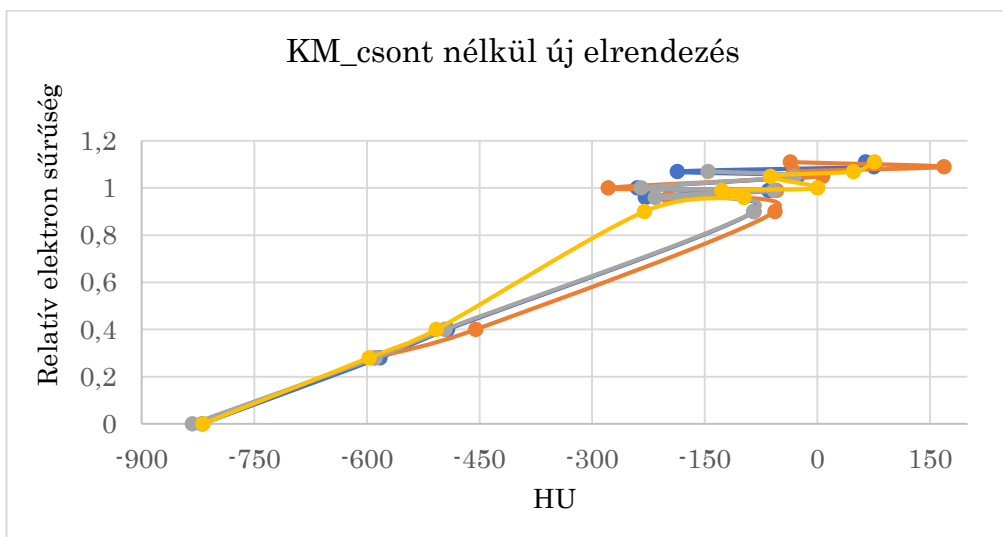
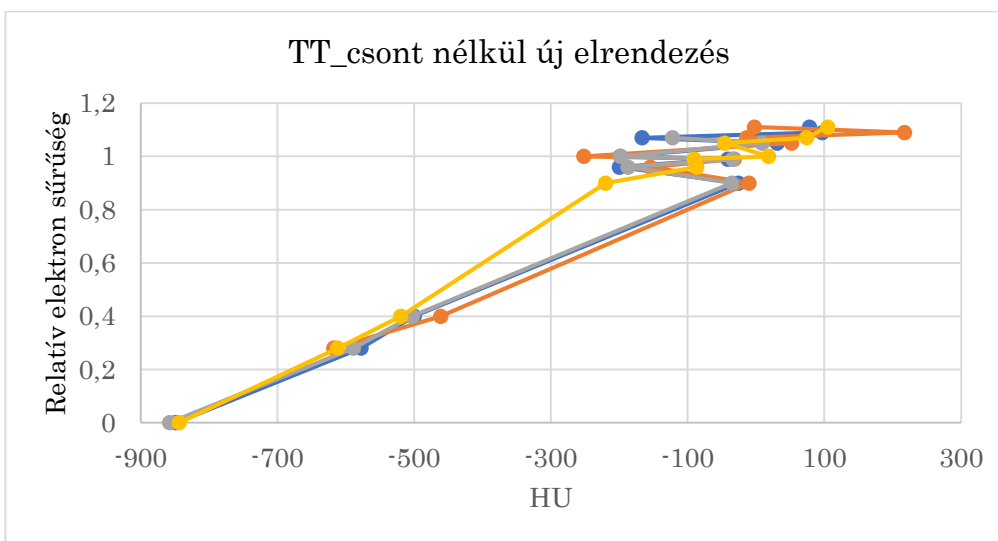
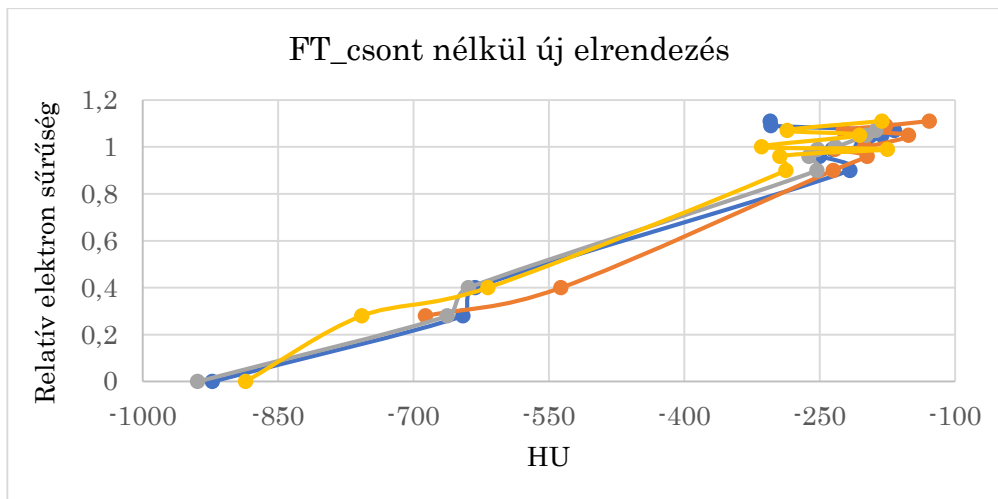




24. ábra: Különböző protokollok közötti HU különbség csont inzert nélkül; kék a csont nélküli görbe, sárga eredeti görbe, szürke csont inzert nélkül.

Látható, hogy tüdő térfogatban nagyon jó az egyezés, de FT protokoll esetén szintén van minimális eltérés, de már jóval csekélyebb, mint korábban.

Utolsó scenárióban azt vizsgáltam, hogy az egyébként előre nem definiált inzert pozíciókat, ha felcserélem, okoz-e a kalibrációs görbében változást. A következő eredményeket kaptam (26. ábra).



25. ábra: Különböző protokollok közötti HU különbség csont inzert nélkül;
 kék a csont nélküli görbe, sárga eredeti görbe, szürke csont inzert
 nélkül, citrom áthelyezett inzerttel

Látható, hogy az előzőekhez képest egy teljesen új görbét kaptunk, mely már a tüdő térfogatban is más eredményt ad.

4.4 Dozimetriai eltérések vizsgálata – eredmény

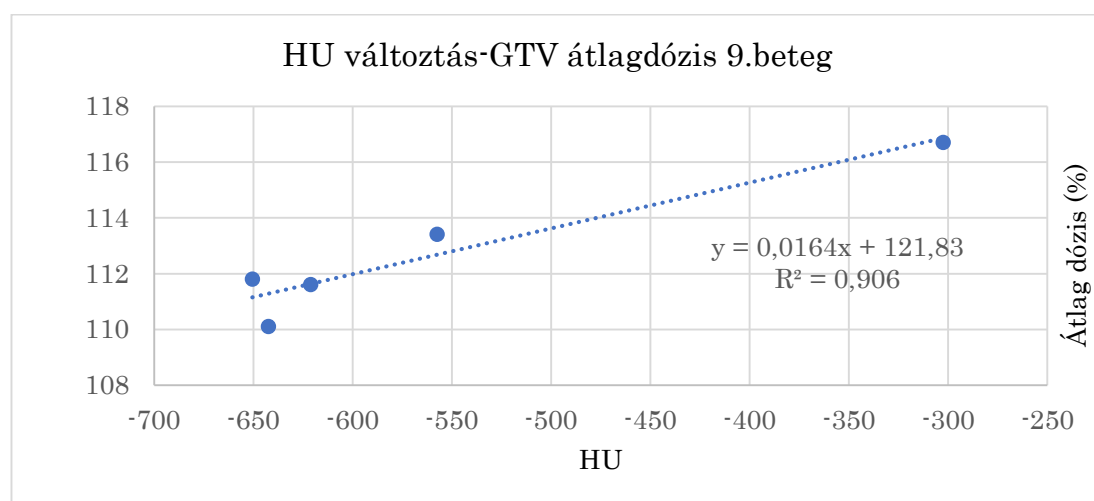
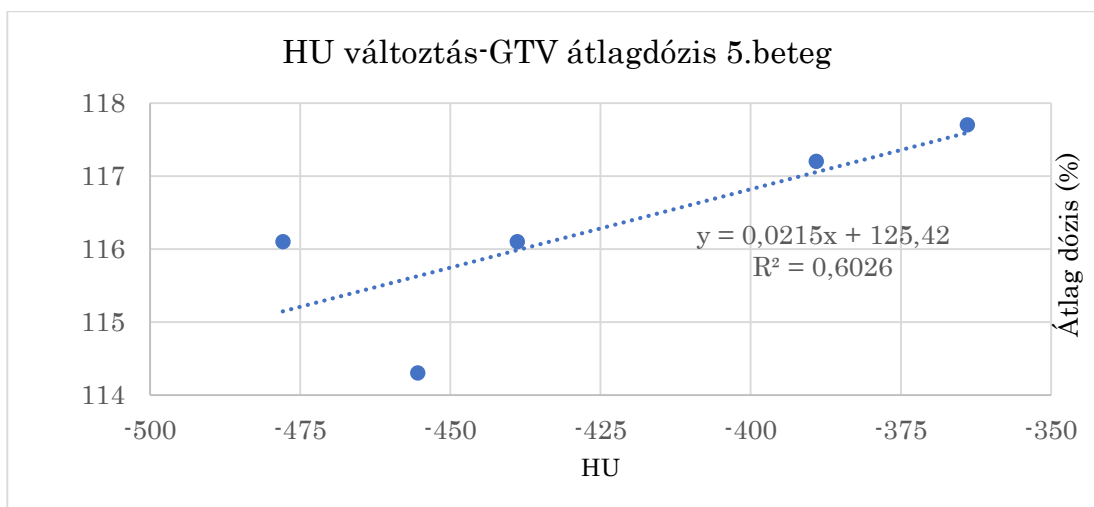
Ha a tervezési CT-re készített terv GTV dózisát összehasonlítjuk a rigid és a deformábilis regisztráció után létrehozott kontúrokra számolt átlag dózissal (mDose), akkor a rigid kontúr esetén 0,7 % (min 0,28%; max 7.17%) eltérés tapasztaltunk, míg a deformábilis esetben 0,4 % (min 4,26%; max 7.17%). A részletes eredmények a 6. táblázatban találhatók.

Ez azt jelenti, hogy jelen vizsgálatban az újra számolt dóziseloszlások rendkívül jól adták vissza az eredeti eredményeket.

6. Táblázat: Az egyes betegekre számolt dozimetriai eredmények %-ban kifejezve rigid és deformábilis képregisztrációt követően.

	CT_mDose (%)	Rigid_mDose (%)	Deform_mDose (%)	DCT/Drigid (%)	DCT/Ddeform (%)
1.beteg	118	121	119	102	101
2.beteg	120	121	118	101	98
3.beteg	118	116	114	98	96
4.beteg	117	118	115	100	97
5.beteg	118	118	116	100	102
6.beteg	115	114	113	99	97
7.beteg	113	121	121	107	107
8.beteg	118	120	117	101	99
9.beteg	110	111	111	101	101
10.beteg	118	119	116	101	98
11.beteg	120	121	120	101	100

Ha az egyes betegeknél külön vizsgáljuk az esetleges dóziskülönbségeket a napi HU különbségek tekintetében, akkor látható, ha a vizsgált térfogat HU növekszik, akkor az újra számolt átlag dózis is növekedést mutat. Mivel 5 mérési pontot tudunk csak felvenni, hisz 5 nap alatt megkapja a kívánt dózist a páciens, statisztikailag erős korrelációt nehéz találni (26. ábra). Baumann és mtsai megállapították [10], hogy amennyiben az átlag GTV BED értéke meghaladja a 162 Gy dózist, az jobb tumor kontrollt eredményez, esetünkben ez az érték 168,8 Gy-nek adódott, ami rigid illesztés esetén még 0,7%-kal megnő, így BED=170 Gy átlag GTV esetén.



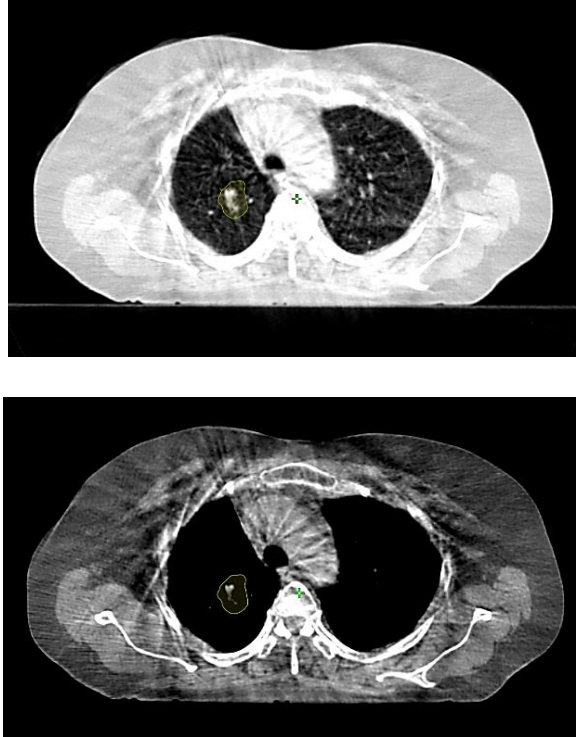
26. ábra: Két beteg HU változás és GTV átlag dózisának kapcsolata.

Ezt a tényt mind a két esetre elmondhatjuk, mind a rigid, mind a deformábilisan létrehozott kontúrok esetében is.

5. Megbeszélés

A deformábilis regisztráció után létrehozott GTV kontúrok megközelítőleg 60%-kal nagyobb térfogatnak adódtak, mint az orvos által berajzoltak. Ez azért lehetséges, mert a szoftver nem tudja megkülönböztetni a valódi tumort a környezetében lévő szövetektől, míg az orvos objektív szempontok szerint határozza meg. A szoftver minden irányban adaptálja a kontúrokat úgy, hogy a hozzá hasonló, de kisebb sűrűségű voxelekhez deformálja azt, ez által hibás expanziót végez. Részleges megoldás lehet, hogy a CBCT-n megfelelő ablakolást

alkalmazunk, mellyel a szoftvernek jobban láthatóvá tehetjük a berajzolandó kontúr határait (27. ábra). [12] [13]



27.ábra: CBCT kép tüdő régióról tüdő ablakolással (felső) és légyszöveti ablakolással (alsó).

A HU adatok kiértékelésével láthatóvá váltak az egyes CBCT-k közötti változásokat. Mivel a változások minimálisak voltak, ezért nincs klinikai relevanciájuk a tumor tekintetében, továbbá a jel-zaj arány is okozhatott HU kiolvasási hibát.

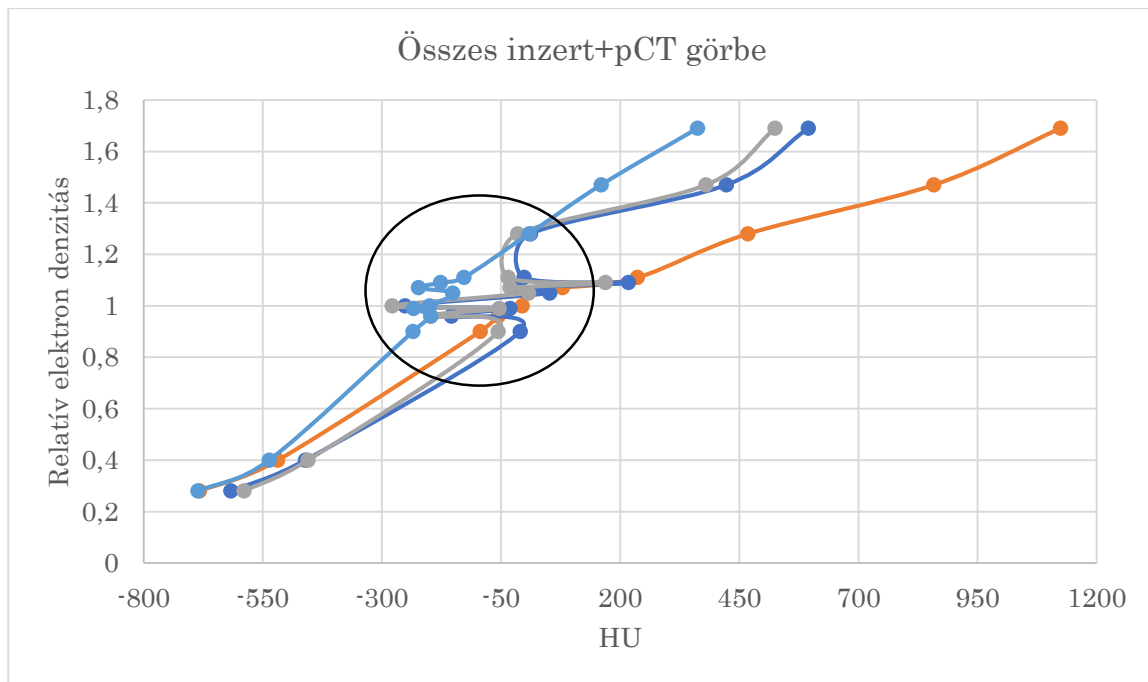
A hasonlósági index 1-hez akkor fog tartani, ha a deformált, és a rajzolt kontúrok térfogat értéke közel azonos, illetve annak metszete is egybe esik. Láttuk, hogy az adaptált térfogatok legtöbb esetben 60%-kal nagyobbak adódtak és metszeteik se estek teljesen egybe, így a DSI értékük átlagosan 67,5%-nak mutatkoztak, ami klinikailag nem teljesen elfogatható. Ramadeaan és mtsai által végzett Varian Smart Adapt program segítségével végzett adaptív konturozás esetén 84 % egyezést értek el, viszont az ő esetükben a tervezéses CT-k között valósult meg a deformálás, nem CBCT-re [14]. Veiga és mtsai publikációjában

jobb eredmények találhatóak, viszont ők saját fejlesztésű deformábilis szoftvert alkalmaztak fej-nyak tumoros betegek esetén [15].

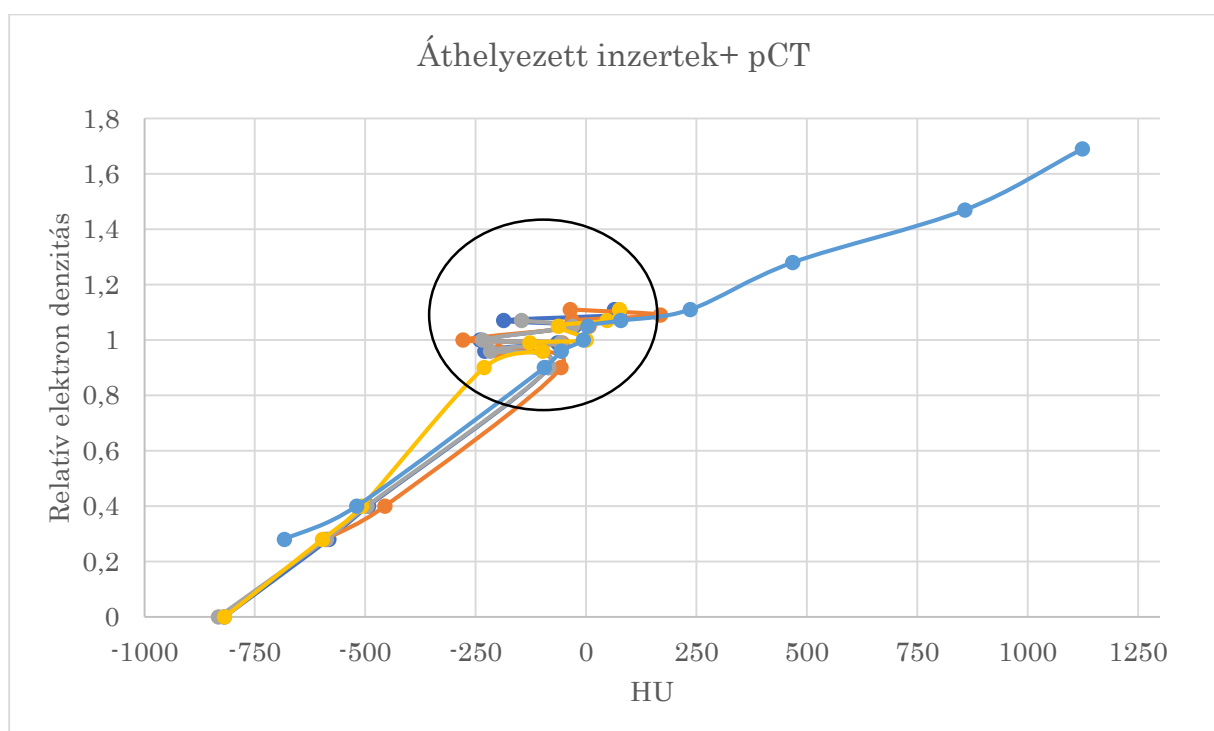
A rigid és deformálisan létrehozott kontúrok térfogatának átlagos eltérése és a két térfogat átlagos HU különbsége közötti korreláció abból adódik, hogy a deformábilisan létrehozott kontúrok esetében szinte mindig nagyobbak a térfogatok. A plusz térfogat, valójában ép tüdő szövetrészek voltak, amelyek kapcsolódtak az eredeti térfogathoz, tehát az adaptált kontúrok nagyobb térfogatban tartalmaztak légyszövet, illetve tüdő sűrűségű szöveteket, ezért mértünk átlagosan kisebb HU értéket. A DSI és HU közötti kapcsolat úgy magyarázható, hogy ha az összehasonlított kontúrok között a HU különbség kicsi, akkor az a tapasztalat, hogy a két térfogat mérete is hasonló lesz, így a DSI paraméter is közelít egyhez [16].

A CBCT HU kalibrációs görbék meghatározása az adaptív terápia egyik fontos eleme lehet, viszont ennek elkészítése nem triviális. Számos nemzetközi irodalom foglalkozott a témával, legtöbb esetben fej-nyak, kismedencei régióban. A CT HU kalibrációs görbe uniformitása függ, hogy milyen képalkotási protokollt alkalmazunk, hatással van rá a csőáram, a fantomban létrejövő szórások, amik artefaktot okoznak és a detektor helyzete. Az FT protokoll esetén a legkisebb a csőáram, az ív csak a vizsgált tüdő térfogatra korlátozódott, illetve a detektor helyzete is kisebb látómezőt eredményezett. Mivel kV-os és kúp sugarú képalkotásról beszélünk, ebben az esetben a fantomban létrejövő szórások is jelentősebbek, így az uniformításra kapott eredmények nem megfelelőek, ellentétben a TT és KM protokollokkal.

A csont sűrűségű (1,11; 1,09; 1,28; 1,47; 1,69 g/cm³) inzertek nélkül elkészített képanyagok esetén nem volt észrevehető javulás a légyszöveti régiókban az eredeti elrendezéshez képest (28., 29. ábra). Továbbá megállapítható, hogy az inzertek helyzete nem elhanyagolható CBCT elkészítésekor, miközben ez nem lehetne hatással a fantomra. A minimális sűrűségkülönbségek is olyan szórásokat tudnak létrehozni, ami a többi betét kiolvasására hatással lehet (30. ábra).

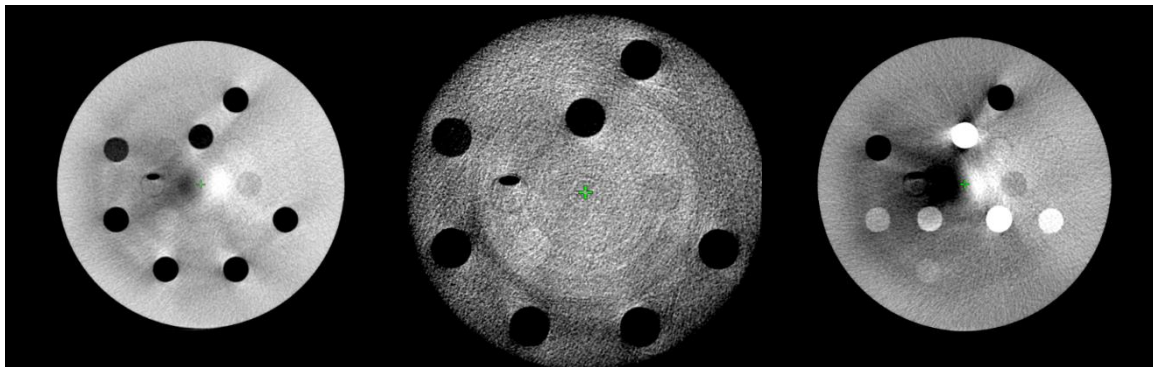


28. ábra: Összes inzeret tartalmazó fantomról készült különböző protokollok összehasonlítva a tervezési CT HU kalibrációs görbéjével (narancs: pCT görbe; világoskék: FT, sötétkék FL; szürke KM).



29. ábra: Csont inzeret nem tartalmazó fantomról készült különböző protokollok összehasonlítva a tervezési CT (kék), nagy sűrűségű csontinzeret nélkül (szürke), 1,07 relatív elektron sűrűségű inzeretek (narancssárga), áthelyezett inzeret (citromsárga).

A nemzetközi irodalomban található cikkekben általában nem kilovoltos tartományban működő CBCT HU paramétereit elemezték[17], illetve más típusú fantomokat alkalmaztak a méréshez [18] [19]. A fantom további vizsgálata során, megállapítottuk, hogy specifikus ablakolás esetén a fantom közepén nagy, illetve kis denzitású területek váltják egymást, illetve körkörösén jelennek meg artifaktumok. Ezen artifaktumok függetlenek az inzertek anyagi minőségétől és helyzetétől. Joan Hatton és mtsai is foglalkoztak ilyen jellegű artefaktumokkal, több más fantom tekintetében is, ahol azt találták, hogy megfelelő kalibrációs görbe felvételéhez, olyan fantomot kell alkalmazni, melynek sugárirányú átmérője arányos az emberitest átmérőjével, illetve, ha a fantom hossza 16 cm-nél rövidebb, akkor a nagy sűrűségű inzertek helyén, kisebb HU értéket lehet mérni. [20].



30. ábra Gammex RMI 467 fantom belsejében megjelenő artifaktumok.

A dózis újraszámításhoz a tervezési spirál CT-hez készített kalibrációs görbéket használtam, a nemzetközi szakirodalom ajánlásai alapján, ahol átlagban 2-3 százalékos dózisszámolási különbségeket lehet találni, attól függően milyen anatómiai régióban végezték el a vizsgálatokat [21]. A nagyobb eltéréseket kismedencei régióban találták, kisebb hibákat pedig tüdő magasságában [22]. Az általunk tüdő területén végezett vizsgálatokban jóval kisebb eltérést tapasztaltam mind a rigid, mind a deformábilisan létrehozott GTV-k átlagdózisa tekintetében, ez esetünkben átlag 0,4-0,7% volt. Ez az eredmény abból adódhat, hogy a besugarazott céltér fogat viszonylag kicsi volt, ahol a szórási viszonyok nem okozhatnak nagy hibát. A GTV mindig az ép tüdőszövetben helyezkedett el, így kis sugárgyengítési együtthatóval rendelkező tüdőszövet vette körül, ami általában nem hoz létre jelentősebb artifaktumot. Minden esetben részleges

besugárzási íveket alkalmaztam, ami megakadályozta, hogy a belépő mező áthaladjon mindkét tüdőn, illetve mediasztinumon, többszörös dózisszóródást hozva létre a különböző sűrűséghatárokon.

6. Következtetés

Tüdő sztereotaxiás betegek esetében a CBCT-re orvos által újra kontúrozott GTV térfogatok megfelelő hasonlóságok mutattak az eredeti kontúrokkal, viszont az adaptívan létrehozott térfogatok megközelítőleg 60%-kal nagyobbak adódtak. A nagy sűrűség különbség miatt az adaptív algoritmus nem mindig működik megfelelően.

Vizsgált beteganyagon látható volt a besugarazott térfogatok HU értékének minimális, napi szinten történő változása, de ez nem volt szignifikáns, illetve klinikailag releváns.

Az orvos által rajzolt és az adaptívan létrehozott térfogatok hasonlósági indexe (DSI) átlagosan 67,5%-nak adódott, ami a klinikumban nem elégséges.

A rigid és deformábilis regisztrációval létrehozott GTV térfogatok esetén korreláció volt megfigyelhető a kontúrok térfogata, és HU különbségek között. Ha a térfogatok között kisebb volt az eltérés, akkor a HU eltérés is kisebb volt, valamint a DSI is jobban közelített egyhez.

A különböző CBCT protokollok uniformitása a TT és KM protokollok esetén megfelelő volt, míg az FT protokoll esetén lényeges eltérés volt tapasztalható.

A HU érték függ az inzerterek elrendezésétől a nagyobb szöveti sűrűségek esetén, a kvázi linearitás megszűnik, és nagy szórások jelennek meg. Vizsgálni kellene más típusú fantomok alkalmazhatóságát a CBCT HU kalibrációs görbéjének meghatározásához.

A tervezéses CT kalibrációs görbéjét használva a CBCT képekre, az újra számolt dózisok átlag 0.7%-ban tért el az eredeti dózisértékektől. A minimális dózis eltérések között korrelációt találtam a GTV-k HU változásával, tehát, ha a céltérfogat sűrűsége változik, akkor annak átlag dózisa is változni fog.

7. Összefoglalás

A modern sugárterápia megkerülhetetlen tudományágává vált az adaptív sugárkezelés. Ezzel a módszerrel a kezelés hatására gyorsan változó, illetve mozgó tumorokra adaptálhatjuk a kívánt dózisokat. Diplomamunkámban a tüdő sztereotaxiás betegek rigid és deformábilis képrekonstrukcióját vizsgáltam, elemeztem a CBCT-ken tapasztalt dozimetriai változásokat, illetve foglalkoztam, a klinikai gyakorlatban elfogadható, CBCT-re vonatkozó dózis újraszámolási megoldásokkal.

Tüdő sztereotaxiás betegek esetében a CBCT-re orvos által újra kontúrozott GTV térfogatok megfelelő hasonlóságok mutattak az eredeti kontúrokkal, viszont az adaptívan létrehozott térfogatok megközelítőleg 60%-kal nagyobbak adódtak. A nagy sűrűség különbség miatt az adaptív algoritmus nem mindig működik megfelelően. Vizsgált beteganyagon látható volt a besugarazott térfogatok HU értékének minimális, napi szinten történő változása, de ez nem volt meghatározó, illetve klinikailag releváns.

Egyértelmű összefüggést találtam a deformábilisan és rigididen létrehozott GTV kontúrok térfogatai, illetve a HU és a DSI paraméterei között, melyek segítséget nyújthat az adaptív kontúrozása validálásában. A HU kalibrációs görbe meghatározásához Gammex RMI 467 képminőség fantomot alkalmaztunk. A mérési eredmények alapján megállapítható, hogy a különböző CBCT protokollok esetén, más-más eredmények adódnak. A HU érték függ az inzertek elrendezésétől, a nagyobb szöveti sűrűségek esetén a kvázi linearitás megszűnik, és nagy szórások jelennek meg.

Dozimetriai eredmények tekintetében az irodalmi eredményekhez képest jobb egyezést kaptam a CBCT-re végzett, tervezési CT kalibrációs görbét alapul vevő dózis újra számolásoknál. Ezzel az eredménnyel tüdő régió esetén is biztosíthatjuk a megfelelő, adaptált dóziskiszolgálást.

8. Rövidítések jegyzék

3D KRT - 3D conformal radiotherapy - 3D konformális sugárterápia

4D CT - 4D Computed Tomography - 4D számítógépes tomográfia

AAA - Analytical Anisotropic Algorithm

BED - Biological effective dose - biológiailag effektív dózis

CT - Computed Tomography - számítógépes tomográfia

CTV - Clinical Target Volume - klinikai céltérfogat

CBCT - Cone Beam Computer Tomography - kúpsugaras számítógépes tomográfia

DNS - dezoxi ribonuklein sav

DSI - dice similarity index - kontúr hasonlúsági index

DOF - Degrees Of Freedom - szabadsági fok

DVH - Dose Volume Histogram - dózis térfogat hisztogram

Gantry - besugárzó berendezés forgó része

GTV - Gross Tumor Volume - tumor céltérfogat

HU - Hounsfield Unit - Hounsfield egység

ITV - Internal Target Margin - fiziológiás mozgásokat figyelembevett kiterjesztett CTV térfogat

IMRT - Intensity Modulated RadioTherapy - intenzitás modulált sugárterápia

JAW - primary jaw - elsődleges kollimátor

MLC - Multi leaf collimator - soklemezes kollimátor

MRI - Magnetic Resonance Imaging - mágneses rezonancia vizsgálat

NSCLC - Non Small Cell Lung Cancer - nem kis sejtes tüdő tumor

On-rail kV CT - lineáris gyorsító kezelőjében elhelyezett kV CT berendezés

PET - Pozitron emisszós tomográf

PTV - Planning Target Volume - Tervezéses céltérfogat

RapidArc - Varian cég ívterápiás besugárzási eljárása

SBRT - Stereotactic Body RadioTherapy - sztereotaxiás test sugárterápia

VMAT - Volumetric Modulated Arc Therapy - térfogatában modulált

ívterápia

9. Irodalomjegyzék

- [1] <http://medphys365.blogspot.com/2012/04/multileaf-collimators.htm>
- [2] <http://www.iancowley.co.uk/phd/imrt.shtml>
- [3] Polgár Csaba, Onkológia és sugárterápia, Semmelweis Kiadó és Multimédia Stúdió Kft., (2019)
- [4] Lasak, J. M., Gorecki, J. P. The History of Stereotactic Radiosurgery and Radiotherapy. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 42(4), 593–599. (2009).
- [5] T. Landberg, J. Chavaudra, J. Dobbs, et al. *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements Report 62, Volume 32, Issue 1*, (1999)
- [6] Ana Monica Ferreira de Almeida Lourenco, Deformable Registration, Dose Remapping and Summation for Head and Neck Adaptive Radiotherapy Applications, *Dissertacao, Mestrado Integrado em Engenharia Biomedica e Biofisica Perfl em Sinais e Imagens Medicas*, (2013)
- [7] Deng, J., Pawlicki, T., Chen, Y., et al, The MLC tongue-and-groove effect on IMRT dose distributions, *Physics in Medicine and Biology* 46 1039–1060, (2001)
- [8] Khan F. M., et al: *The Physics of Radiation Therapy* 3rd edit, Lippincott Williams and Wilkins, (2003)
- [9] https://www.researchgate.net/figure/Calculation-of-the-Dice-similarity-coefficient-The-deformed-contour-of-the-liver-from_fig4_328671987
- [10] Baumann, R., Chan, M. K. H., Pyschny, F., Stera, et al., Clinical Results of Mean GTV Dose Optimized Robotic-Guided Stereotactic Body Radiation Therapy for Lung Tumors. *Frontiers in Oncology*, (2018).
- [11] Pesznyák Cs., Sáfrány G., *Sugárbiológia*, Typotex, (2013)
- [12] Brock K. K., Mutic, S., McNutt, et al., Use of image registration and fusion algorithms and techniques in radiotherapy: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 132. *Medical Physics*, 44(7), (2017)

- [13] Marc L Kessler PhD, Deformable Image Registration, Contour Propagation and Dose Mapping: 101 and 201, AAPM conference (2013)
- [14] I. S. Ramadaan et al., Validation of Varian's SmartAdapt® deformable image registration algorithm for clinical, application, Radiation Oncology 10:73 (2015)
- [15] C. Veiga, J. McClelland, S. Moinuddin, et al., Towards adaptive radiotherapy for head and neck patients: validation of an in-house deformable registration algorithm, Journal of Physics: Conference Series 489 (2014)
- [16] Ihab Ramadaan, Validation of Deformable Image Registration for Head & Neck Cancer Adaptive Radiotherapy, University of Canterbury, Department of Physics and Astronomy, Thesis (2013)
- [17] J. Hughes, L.C.Holloway, A. Quinn., et al, An investigation into factors affecting electron density calibration for a megavoltage cone-beam CT system, Journal of Applied Clinical Medical Physics Volume 13 number 5, (2012)
- [18] A. Barateau, C.Garlopeau, A. Cugny, et al., Dose calculation accuracy of different image value to density tables for cone-beam CT planning in head & neck and pelvic localizations, Physica Medica 31 (2015)
- [19] I. Yohannes, H. Prasetio, K. Kallis, et al., Dosimetric accuracy of the cone-beam CT-based treatment planning of the Vero system: a phantom study, Journal of Applied Clinical Medical Physics, Volume 17 Number 4, (2016)
- [20] J. Hatton, B. McCurdy, P. B. Greer, Cone beam computerized tomography: the effect of calibration of the Hounsfield unit number to electron density on dose calculation accuracy for adaptive radiation therapy, Physics in Medicine and Biology 54 (2009)
- [21] M. Smet, D. Schurling, Accuracy of dose calculations on kV cone beam CT images of lung cancer patients, Medical Physics, Vol. 43, No. 11, (2016)
- [22] T. E. Marchant et al., Accuracy of radiotherapy dose calculations based on cone-beam CT: comparison of deformable registration and image correction based methods, Physics in Medicine and Biology, (2018)

10. Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani mindazoknak, akik hozzájárultak a diplomamunkám elkészítéséhez. Első sorban hatalmas köszönettel tartozom Dr. Pesznyák Csillának, aki végtelen türelemmel, fáradhatatlanul segítette munkám minden mozzanatát.

Szeretnék köszönetet mondani az Országos Onkológiai Intézet főigazgatójának, Prof. Dr. Polgár Csabának, és Prof. Dr. Major Tibornak a klinikai sugárfizikai részleg vezetőjének, hogy biztosították számomra a diplomamunka készítésének feltételeit és körülményeit.

Nagy köszönettel tartozom munkatársamnak Hegyesi Szilviának, hogy önzetlenül segített az elém gördülő akadályok leküzdésében.

Nem utolsó sorban szeretném megköszönni feleségemnek, és családomnak a támogatást és kitartást.