

Az informatika lehetséges szerepe a sugárterápiában II.

Biológiai dóziseloszlási program létrehozása agydaganatok háromdimenziós besugárzás-tervezésénél

Mangel László, Kiss Tibor, Skriba Zoltán, Németh György

Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Osztály, Budapest

Célkitűzés: A korszerű sugárterápiás ellátáshoz, háromdimenziós (3D) besugárzás-tervezéshez feltétlen szükséges, magas szintű informatikai rendszereknek a daganatgyógyítás egyéb területein való felhasználása. *Módszer:* A 3D tervezés alapjául szolgáló fizikai dóziseloszlási program átalakításával, az ún. LQ modellre épített sugárbiológiai ekvivalencia egyenletek felhasználásával és az elemi téregységeknek tekinthető CT-voxelek dózisértékeinek átírásával biológiai dóziseloszlási térképeket és hisztogramokat hoztunk létre. Részletes vizsgálatainkat agydaganatok besugárzásánál, az ép idegrendszeri képletek dózisterhelésének felmérése céljából végeztük. *Eredmény:* 3D konformális besugárzással az életfontosságú, középvonali idegrendszeri struktúrák dózisterhelése jelentősen csökkenthető, s ennek fiziológiai hatása még kifejezettebb, így késői sugárkárosodás komoly veszélyével nem kell számolnunk. Rendszerünk segítségével nemcsak az egyes besugárzási tervek, hanem az egyes frakcionálási sémák is egybevetethetők. *Következtetés:* A 3D sugártervezéshez telepített komplex informatikai rendszerek segítségével a sugárterápia várható biológiai hatását is sikerült képszerűen megjelenítenünk. Elméleti sugárbiológiai vizsgálatainkkal bizonyítottuk a konformális sugárterápia komoly előnyeit. Remélhetőleg ez a módszer is segítséget nyújt a jövőben az optimális dóziseszkálációs formák kiválasztásában s így az onkoterápiás hatás növelésében. *Magyar Onkológia 44:123–127, 2000.*

Objective: Developing a new medical software based on the utilisation of information technology required in 3-dimensional treatment planning and modern radiotherapy. *Methods:* The physical dose distribution programs were converted into biological meaning with the insertion of biological equivalence equations based on LQ model. Biological dose distributions and biological dose-volume histograms were generated. The treatment plans of a brain tumour patient were investigated to determine the dose burdening of the normal central nervous system tissues. *Results:* Employing 3D conformal method, the dose of the vital mid-line structures decreased significantly, which possesses a more meaningful biological importance. Different treatment plans and different fractionation regimens could be compared to each other by utilising this kind of biological model. *Conclusion:* By employing information technology we succeeded in establishing a theoretical biological dose distribution system that could be visualised. The advantages of 3D treatment planning proved unambiguous. In the future this method will probably be suitable to choose the best therapeutic regimens. *Mangel L, Kiss T, Skriba Z, Németh Gy. The possible role of information technology in radiotherapy II.: The development of a biological dose distribution model in the 3-dimensional treatment planning of brain tumours. Hungarian Oncology 44:123–127, 2000.*



Közlésre érkezett: 1999. április 6.
Elfogadva: 1999. június 1.

Levelezési cím: Dr. Mangel László
Országos Onkológiai Intézet Sugárterápiás Osztály, 1122. Budapest, Ráth György u. 7-9.

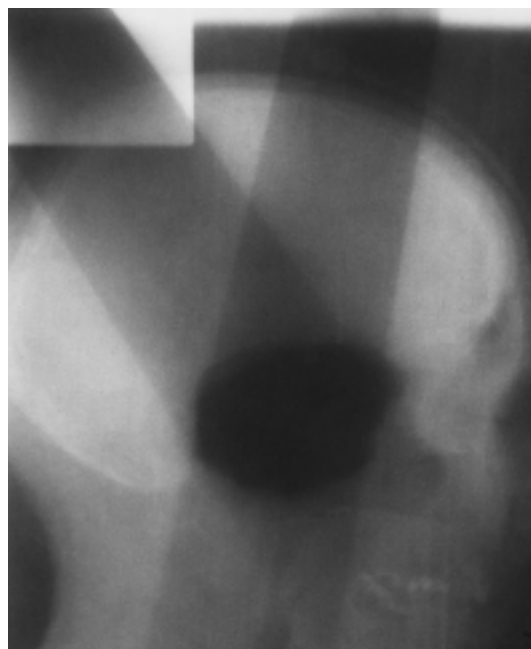
Bevezetés

A modern számítógépes technika vagy informatika ma már nélkülözhetetlen része a korszerű sugárterápiás eljárásoknak. A háromdimenziós besugárzás-tervezéshez szükséges informatikai háttér lehetőséget biztosít arra, hogy az orvosi kutatás vagy a gyógyítás szolgálatába állítható újabb programokat hozzunk létre. Előző cikkünkben ismertettük, hogy agydaganatos betegek szövdménymentes sugárkezeléséhez szükséges ödémakövetési módszert fejlesztettünk ki (5). Itt a CT-fájlok információtartalmát használtuk fel az elemi térfogati egységek, az ún. voxelek denzitásértékeinek különböző tartományokba sorolá-

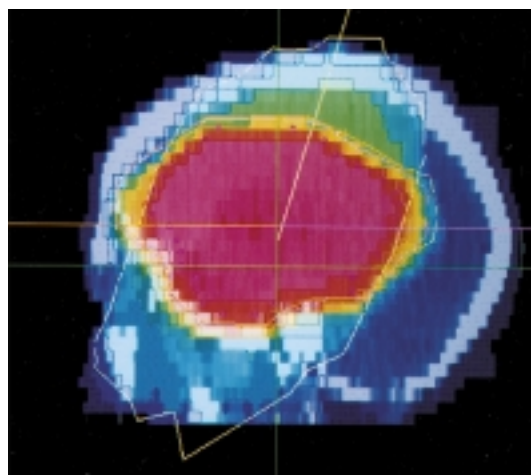
1. táblázat. 3D sugárkezelt agydaganatok szövettan szerinti megoszlása (97-98)

„Low-grade” glioma	5
Anaplasticus astrocytoma	4
Glioblastoma multiforme	5
Malignus meningeoma	1
Hypophysis adenoma	2

1. ábra. Összevetített verifikációs felvétel előrehaladott hypophysistumor konformális sugárkezeléséről, jól elkülöníthetők az axiális mezőbeléptetések.



2. ábra. A vizsgált betegnél a 3D konformális besugárzási terv sagittális vetülete.



sára. Ezen elemi egységek fizikai sugárhatást követő, elsősorban abszorpcióból és szóródásból eredő változásait használjuk fel a sugártervezésnél is. A folyamat megközelíthető matematikai konverziók számára. Így a sugárhatásra mutató fizikai változások sugárbiológiai egyenletek behelyettesítésével teoretikus biológiai változókká alakíthatók át. A fizikai dózisoszlások ún. biológiai dózisoszlásokká konvertálhatók, amelyek mind képi-geometriai, mind hisztogramok formájában megjeleníthetők (1,3,4).

Intézetünkben harmadik éve végezzük a CT-alapú, háromdimenziós sugártervezést és a 3D konformális perkután sugárkezelést. Hasonlóképpen más centrumokhoz a két leggyakoribb szervi lokalizáció a prosztata és a központi idegrendszer volt. A körülírt, mindössze néhány cm átmérőjű, többnyire nem teljesen szabálytalan alakú koponyaűri céltérfogatok ideálisak a 3D tervezéshez. A koponya viszonylag könnyen és stabilan rögzíthető, és többirányú sugárnyalábeléptetés is lehetséges más rizikószervek vagy ép szövetek komoly dózisterhelése nélkül (1. ábra). Ugyanakkor a konformális technikák adta fokozott normál szöveti védelem talán éppen az idegrendszerben a legfontosabb, hiszen itt bármiféle nem gyógyuló sugárártalom komoly funkciókárosodással járó zavarokat vagy akár vitális fenyegetettséget okozhat. Klinikai sugárbiológiai vizsgálatok céljából is szerencsésebb lefelől a központi idegrendszerrel foglalkozni, hiszen a különböző agyi régiók irradiációs reakciói alapvetően nem különböznek, s a koponyaűrön belül sugárbiológiai szöveti együtthatók szempontjából nem eltérő szerveket kell együtt vizsgálnunk, mint a mellkasban vagy a kismedencében.

Módszer

1997. január és 1998. december között 17 agytumoros betegnél végeztünk 3D tervezés alapján történő sugárkezelést (1. táblázat). A részletes vizsgálatokra kiválasztott esetben malignus glioma posztoperatív ellátását végeztük. A lokalizáció illetve a céltérfogat halántéklebenyi volt, hiszen itt van különösen nagy jelentősége a 3D dózistervezésnek, és az ún. nem koplánaris mezőbeléptetésnek. (Ezen esetekben ugyanis két-dimenziós (2D) sugártervezéssel a szemlencsék kímélése érdekében csak opponáló mezőket tudunk felvenni, s így nem tudjuk elkerülni a középvonal struktúrák fokozott dózisterhelését.) Besugárzási terveket készítettünk 2D és 3D konformális módon. Céltérfogatként a műtéti területet határoztuk meg 2-3 cm-es biztonsági zónával. Rizikószerveként kijelöltük a bulbusokat, a hypophysist és a különösen fontos agytörzsi régiókat. A konvencionális 2D-alapú tervezésnél súlyozott opponáló mezőket vettünk fel, a 3D tervezésnél a 3 beléptetett sugárnyalábból 1 axiális volt, a konformalitást egyéni blokkokkal biztosítottuk (2. és 3. ábra). Fizikai szempontból a referenciadózisokat a 90%-os izodózis-tartományra normáltuk. A sugárbiológiai izodózis-térképek felállításához programot írtunk. Kijelöltük a CT-

fájlok térfogati egységeinek sugárterhelést követő numerikus átalakítása és a képi megjelenítés közötti szoftverszakaszt, és ide helyettesítettünk be egy konverziós programot, mely a voxelek dózisértékeit módosította tetszőleges illesztett egyismeretlenes matematikai egyenlet szerint. A sugárbiológiai átszámoláshoz az LQ formulák közül a legkönnyebben megközelíthető BED (biológiaiilag effektív dózis) ekvivalenciaegyenletet használtuk fel. A program illesztése után tetszőlegesen megjeleníthettünk különböző besugárzási terveket mind sugárfizikai, mind sugárbiológiai formában, akár térképszerűen, akár dózis-térfogat hisztogramok szerint. Az ép idegrendszer késői sugárreakciójára jellemző alfa/béta értékékként 2,0-t jelöltük ki. (A sugárkezelésre nehezen reagáló malignus gliomák alfa/béta értéke ennél magasabb, de jóval alacsonyabb, mint más tumoroké.)

Eredmények

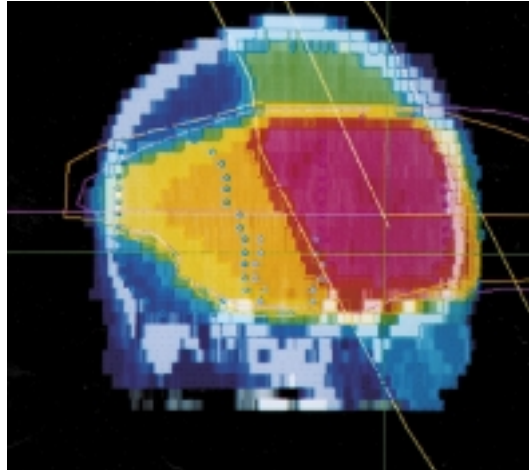
Baloldali temporális-határterületi agydaganatban szenvedő betegünkön azt a CT-síkot vizsgáltuk, ahol mind a céltérfogat, mind a védendő közép- vonali szervek, az agytörzs és a hypophysis is megjelentek. A közép- vonali struktúrák dózisterhelése a konformális 3D tervezés felhasználásával kb. 20%-kal csökkenthető (4. és 5. ábra). Elemezve már a biológiai dóziseloszlást, a biológiai terhelés a kisebb dózisok számszerűleg még kisebb fiziológiai hatásának megfelelően átlagosan további 10%-ot csökkent (6. ábra). (A hagyományos opponáló módszernél a biológiai térkép jelentősen nem változott, tekintettel a mezőn belüli magas dózisértékekre.) Hasonló fokozott normál szöveti védelmet jelez a biológiai hisztogramok egybevetése is (7. ábra). Ez pedig azt jelenti, hogy a 3D konformális módszer birtokában halántéklebenyi lokalizációjú daganatot is biztonságosan kezelhetünk magasabb összdózissal, az életfontosságú közép- vonali struktúrák károsodásának veszélye nélkül.

Különböző frakcionálási sémáknál a fizikai dózis-térfogat hisztogramok nem összehasonlíthatók. A modell információs többletét szerettük volna kiaknázni, ezért létrehoztunk egy elméleti kezelési sémát, napi 2,5 Gy gócfrakciókkal, természetesen ismerve azt, hogy a nagyobb egyszeri dózisok a késői mellékhatások fokozott veszélyét rejtik magukban. A fizikai dóziseloszlást természetesen a megváltoztatott frakcionálás nem módosítja, a biológiai térkép pedig mutatja, hogy az ép agyi struktúrák dózisa továbbra is még elfogadható (8. ábra), s éppen a konformalitás előnyei miatt nem éri el a 2D-alapú besugárzási terv terhelését. A biológiai hisztogramokat összevetve láthatjuk, hogy a konformális módszer még 2,5 Gy gócfrakciók mellett is szerencsésebb terápiás választás (9. ábra).

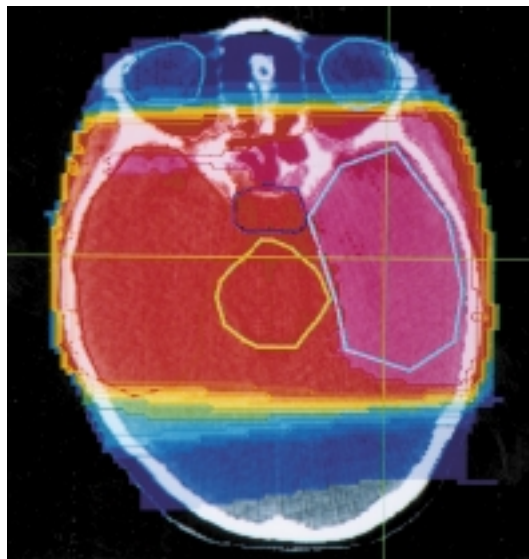
Megbeszélés

A fizikai sugárhatás biológiai modellezésének kialakítása már régi igénye a sugárterápiás orvo-

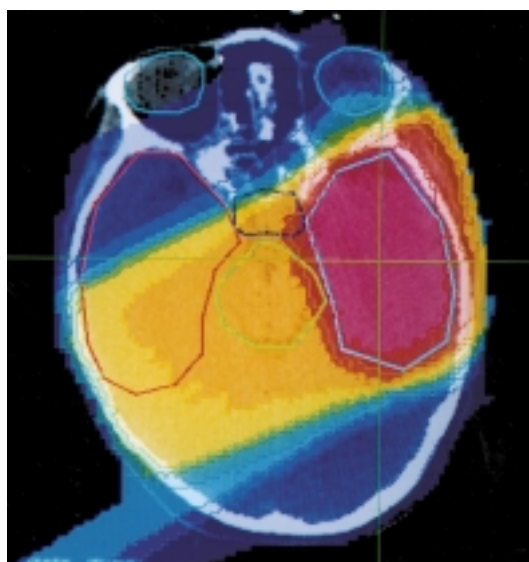
soknak. Az már a század eleje óta ismert, hogy a szövetekben abszorbeált dózis biológiai és így orvosi hatása igen különböző lehet több, fizikai illetve szerkezeti tényezőtől függően. Az első ismert sugárbiológiai egyenletet Strandqvist alkotta 1944-ben, ő a legfontosabb módosító tényezőnek az időfaktort találta. Ellis 1969-ben már a teljes kezelési idő hosszánál fontosabbnak tartotta



3. ábra. A sugárkezelési terv coronalis vetülete. (A különböző színek a különböző izodózistartományokat jelölik, a céltérfogattól távolodva csökkenő értékekkel.)

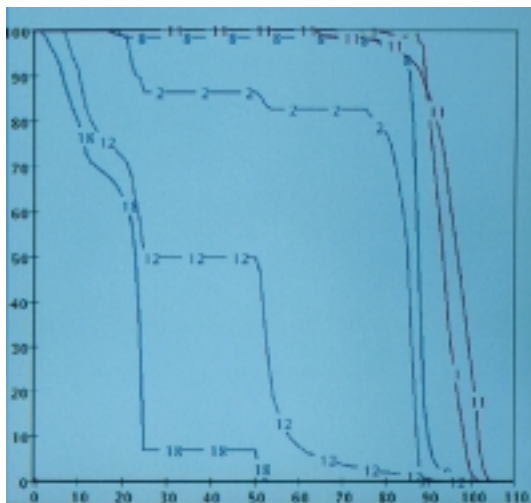
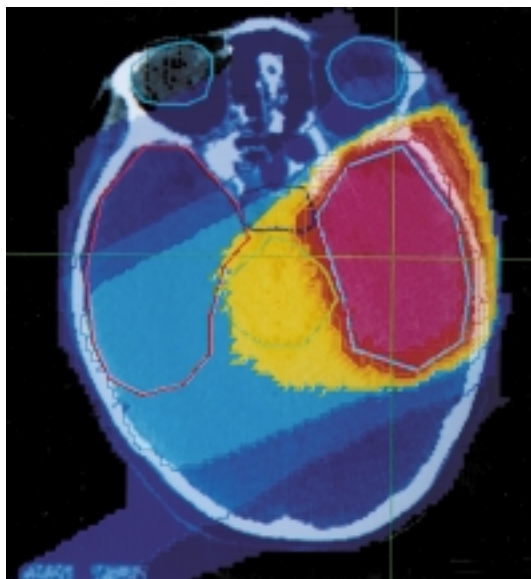


4. ábra. Konvencionális súlyozott opponáló mezőrendezés 2D besugárzás-tervezés alapján. A céltérfogat 90%-os izodózisgörbén belüli elhelyezkedése mellett, mind a közép- vonal, mind az ellen- oldal dózisterhelése igen magas, 80% feletti.



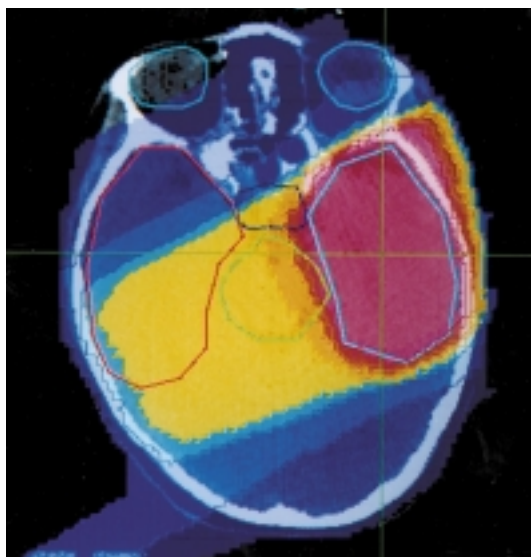
5. ábra. A konformális módszernél az agytörzs relatív terhelése átlagosan 60-70%-os, mind- össze a céltérfogathoz közeli terület dózisterhelése mondható magasnak.

6. ábra. A konformális besugárzási terv biológiai megjelenítése, a középvonali képletek és az ellenoldali halántéklebény terhelése, így a késői sugárkárosodás valószínűsége tovább csökkent.



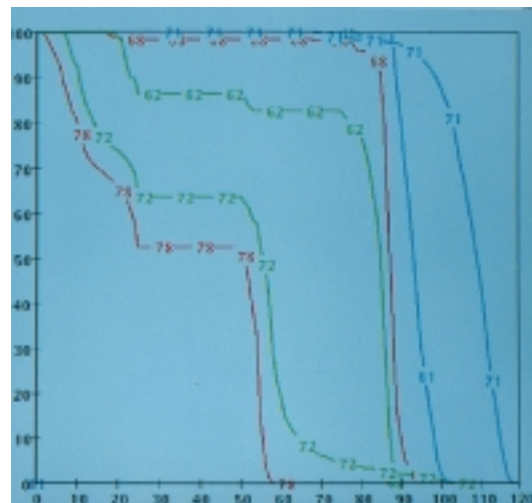
7. ábra. Az opponáló és a konformális terv összehasonlítása biológiai dózis-térfogathistogramok segítségével. Az agytörzs és az ellenoldali temporalis lebeny integrál biológiai dózisa az első esetben igen magas (2-es és 8-as görbe), de ez a konformalitás felhasználásával jelentősen csökkenthető (12-es és 18-as görbe). (Itt kell talán megemlíteni, hogy az LQ modell definíciója alapján a nagyon alacsony, 1 Gy alatti dózisoknál már a biológiai átalakítás korlátozottan értékelhető.)

8. ábra. Biológiai dózis-eloszlási térkép 3D tervezés illetve napi 2,5 Gy gócfrakciók mellett. Az egészséges agyállomány dózisterhelése még mindig szerencsésebb, mint konvencionális frakcionálás és opponáló mező-elrendezés esetén.



az egyes sugárfrakciók nagyságát s így számát ($D = NSD \times N^{0,22} \times T^{0,11}$). Az Ellis-féle NSD-formula különféle módosításokkal és kiegészítésekkel közel 2 évtizeden keresztül volt a legelfogadottabb sugárbiológiai segítője a klinikusoknak, az ún. „neuret” számolásokkal az egészséges idegrendszer frakcionálás-függő tolerancia dózisát ellenőrizték (2,6).

Az Ellis-formula direkt exponenciális összefüggést tételezett fel az egyes frakciók nagysága és a biológiai hatás között. Különböző sejtkolonciák sugárhatást követő túlélési görbéit elemezve azonban azt észlelték, hogy a sejtpusztulási görbék exponenciális függvényeken is kétfázisúak. A kezdeti valószínűleg direkt találat-függő lineáris szakaszt egy négyzetesen exponenciális sejtpusztulási görbe követi, amely már az összegződött szubletális károsodások mind valószínűbben végzetessé alakulását jelzi. Természetesen különböző sejtvonalak más-más mértékben károsod-



9. ábra. Biológiai dózis-térfogathistogram az opponáló – 2 Gy és a konformális – 2,5 Gy kezelési formák összevetésével. A hipofrakcionálás miatt a normál szöveti védelem csökkent (72-es és 78-as görbe), de még mindig nem közelíti meg a konvencionális besugárzás középvonali és ellenoldali terhelését (62-es és 68-as görbe). A tumorosan érintett terület biológiailag ekvivalens dózisa 2,5 Gy napi dózissal meghaladja az átlagos 100%-ot (71-es görbe). Ez az érték természetesen a normál szöveti reakciókra vonatkozik, de komolyabb terápiás effektust is előrevetíthet.

nak, és sejttípusra jellegzetes összeállású, ún. alfa/béta hányadossal jellemezhető sejttúlélési görbék hoznak létre. Szervezeti szinten az alfa/béta állandók már nem csak bizonyos sejtekre, hanem összetettebb szövetekre illetve ún. korai vagy késői sugárreakció-típusokra is jellegzetesek. Így született meg a 80-as években az ún. lineáris-kvadratikus (LQ) modell, amely szintén bizonyos módosításokkal, de a mai napi elfogadott (6). Az egyenlet legegyszerűbb formájában, az ún. biológiai effektív dózis (BED) meghatározásánál, a sugárhatást leginkább módosító té-

nyezőként az egyes sugárfrakciók nagyságát és a vizsgált szövetre illetve szöveti reakcióra jellemző alfa/béta hányadost tartalmazza. ($BED = D [1 + d/(a/\beta)]$), az egyenletben D az összdózist, d az egyszeri frakciók dózist jelenti.)

Mi vizsgálatainknál a fenti, egyszerű számolási módszert használtuk fel, mint ahogy azt sok más biológiai modellezés során teszik (7,8). Természetesen az elmúlt években az LQ modell is továbbfejlődött, az összetettebb egyenletek már tartalmazzák kiegészítő időfaktoroként a teljes kezelési idő hosszát és az esetleges kényszerű szünetek tartamát, szöveti reakciókat módosító tényezőként az egyes sejtféleségek potenciális kettőződési idejét (repopulációs effektus), és a szubletális károsodások kijavításának képességét és fél-életidejét (repair effektus) (6). Hasonlóképpen léteznek módosított formák, amelyek a brachyterápiás kezeléseket próbálják megközelíteni. Nem lehetséges azonban még modellezni a saját szervezeti reakciókat, intercelluláris történéseket, az ellátó erek elváltozásait, az interkurrens betegségeket, így ezekre a mai napig is csak experimentális adatokból és klinikai tapasztalatokból tudunk következtetni.

Sok tervezőrendszer már eredendő formájában tartalmaz bizonyos sugárbiológiai egyenleteket, és így lehetséges mind az egészséges szövetek, mind a daganat elvi károsodásának mértékét megítélni, numerikus vagy hisztogram formában (NTCP - normal tissue control probability, TCP - tumour control probability). Programfejlesztéssel a teoretikus biológiai dóziseloszlás 3 dimenziós képi megjelenítése is kivitelezhető (4). Így elemezhető egyes egészséges szöveti részek illetve daganatos területek párhuzamos fizikai és biológiai dózisterhelése.

Konformális sugárkezelésnél a céltérfogat és a környező ép szövetek között fokozott dózisgrádiens mutatkozik. Ez elvi lehetőséget biztosít a dóziseszkáláció számára. Ez jelenthet magasabb összdózist, párhuzamos szisztémás kezelést, sztereotaxiás vagy szövetközi boost irradiációs kiegészítést vagy éppen eltérő frakcionálási sémák

bevezetését. Ez utóbbi esetben feltétlenül szükséges valamilyen biológiai megközelítés, főleg a fokozott mellékhatás-kockázat elkerülése céljából. Ilyen célt szolgálhat egy biológiai dóziseloszlási program, amelybe a későbbiekben bármiféle időszerű sugárbiológiai egyenlet behelyettesíthető. A jövőben pedig már klinikai adatok alapján, retrospektív módon elemezhetjük biológiai dóziseloszlási modellünket. Összegzésül pedig elmondhatjuk, hogy elméleti sugárbiológiai vizsgálatainkkal is sikerült bizonyítani a konformális sugárterápia komoly előnyeit, és a modell segítségével remélhetőleg hatékonyabb kezelési formákat tudunk a jövőben kialakítani.

Irodalom

1. Beck-Bornholdt HP, Schmidt R, Schwarz RC, Hübener KH. Biological isoeffect distributions: Consideration of the influence of dose per fraction and overall treatment time. A possible tool in future treatment planning. *Strahlenther Onkol* 167:708-715, 1991
2. Karim ABMF, Laws ER, (eds): *Glioma*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg 1991, pp111
3. Lee SP, Leu MY, Smathers JB, et al: Biologically effective dose distribution based on the linear quadratic model and its clinical relevance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33:375-389, 1995
4. Schmidt R, Schiemann T, Schlegel W, et al. Consideration of time-dose patterns in 3D treatment planning. (An approach towards 4D treatment planning.) *Strahlenther Onkol* 170:292-301, 1994
5. Skriba Z, Mangel L, Kiss T, Németh Gy. Az informatika lehetséges szerepe a sugárterápiában: Klinikai jelentőségű, irradiációs agyödéma követésére alkalmas CT-denzitogram létrehozása a sugártervezéshez szükséges CT-fájlok átalakításával. *Magyar Onkológia* 42:171-174, 1998
6. Steel, GG.(ed.): *Basic clinical radiobiology*. Edward Arnold Publishers, London-Boston 1993, pp 40-46, pp 47-54, pp 55-64, pp 72-80
7. Ten Haken RK, Fraass BA, Lichter AS, et al. A brain tumor dose escalation protocol based on effective dose equivalence to prior experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42:137-141, (1998)
8. Wheldon TE, Deehan C, Wheldon EG, Barrett A. The linear-quadratic transformation of dose-volume histograms in fractionated radiotherapy. *Radiother Oncol* 46:285-295, 1998