

Képvezérelt sugárterápia klinikai alkalmazása daganatos betegek külső besugárzásánál

Major Tibor, Ágoston Péter, Jorgo Kliton, Polgár Csaba

Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ, Budapest

A tanulmány célja az osztályunkon működő megavoltos kúpsugaras („cone beam”) CT (MV-CBCT) klinikai alkalmazásának bemutatása különböző régiók képvezérelt besugárzásánál. Összesen 462 beteg kismencedei (n=281), mellkasi (n=107), fejnyaki (n=33) és koponya (n=41) besugárzása előtt 2772 CT-s verifikációt végeztünk a betegbeállítás pontosságának ellenőrzésére. Képkötésre a lineáris gyorsítóba integrált MV-CBCT-t használtuk 6 MV fotonenergiával. A verifikációs CT-képeket a csontstruktúrák alapján automatikusan illesztettük a tervezési CT-hez, és három irányban (laterális, longitudinális, vertikális) meghatároztuk a kezelési és tervezési izocentrum eltérését, mellyel jellemeztük a betegbeállítás pontosságát. A verifikációkat az első négy frakció leadása előtt, majd utána hetente-kéthetente végeztük. Az első három mérés adataiból „off line” kiszámoltuk a betegbeállítás szisztematikus hibáját, és ezzel a negyedik frakció leadása előtt korrigáltuk a betegbeállítást. Minden ellenőrzésnél 5 mm-nél nagyobb hiba esetén „on line” asztalpozíció-korrekciót végeztünk. A mérési adatokat besugárzási régiók alapján csoportosítottuk, meghatároztuk a szisztematikus és random hibákat, majd ezekből - a tervezési céltérfogathoz (PTV) meghatározásához - kiszámoltuk a klinikai céltérfogathoz (CTV) hozzáadandó biztonsági zóna nagyságát. Az első három frakciót követő izocentrumpozíció-korrekció után minden lokalizációnál pontosabbá vált a betegbeállítás, a kismencedei besugárzásoknál az átlagos hiba nagysága mindhárom irányban 1 mm-nél kisebb volt, 0,32-0,38 közötti szórással. Korrekciók nélkül a számolt CTV-PTV biztonsági zóna nagysága kismencedei és mellkasi besugárzásoknál az iránytól függően 9-13 mm, míg fejnyaki- és koponyabesugárzásoknál 6-9 mm volt. A szisztematikus hiba korrigálása után az előbbi értékek 7-9 mm és 3-6 mm voltak. Az 5 mm-nél nagyobb beállítási hibák „on line” korrekciója után a biztonsági zóna nagysága 5-6 mm volt a kismencedei- és mellkasi-, 5 mm a fejnyaki- és 3-5 mm a koponyabesugárzásoknál. Különböző besugárzási lokalizációknál MV-CBCT-vel a betegbeállítás ellenőrzése egyszerűen elvégezhető. A kezdeti szisztematikus beállítási hiba egyszerű verifikációs protokollal korrigálható, ami a CTV-PTV biztonsági zóna néhány milliméteres csökkenéséhez vezet. Még kisebb zóna használata csak a verifikációk gyakoriságának növelésével és „on line” korrekció alkalmazásával lehetséges. Magyar Onkológia 56:258-265, 2012

Kulcsszavak: képvezérelt sugárterápia, IGRT, megavoltos „cone beam” CT, betegbeállítás

The aim of the study was to present the clinical application of megavoltage cone beam CT (MV-CBCT) for image-guided radiotherapy at different tumour sites in our department. Altogether 2772 CT examinations were performed to verify the accuracy of patient setup before irradiation of 462 patients with pelvic (n=281), thoracic (n=107), head and neck (n=33) and cranial (n=41) tumours. A MV-CBCT with 6 MV photon beam integrated into a linear accelerator was used for imaging. The verification CT images were registered to planning CTs using bony structures, and in the three main directions (lateral, longitudinal, vertical) deviation between treatment and planning isocentres was determined in order to characterise the accuracy of patient setup. The verifications were performed before the first four fractions, and weekly-biweekly thereafter. From data obtained during the first three measurements systematic error of patient setup was calculated „off line”, and the setup was corrected with the calculated value. At errors larger than 5 mm „on line” table correction was applied. The

Levelezési cím: Dr. Major Tibor, Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7-9.

Telefon: 224-8600/3277, Fax: 224-8620, E-mail: major@oncol.hu

Közlésre érkezett: 2012. május 14. • Elfogadva: 2012. június 7.

measured data were grouped and analysed according to location, and systematic and random errors were determined. From the data safety zone around clinical target volume (CTV) was calculated to create planning target volume (PTV). Following isocentre correction after the first three fractions the patient setup became more accurate at all site locations. At pelvic irradiation the mean error in all the three directions was below 1 mm, and the range of standard deviation was 0.32-0.38. At pelvic and thoracic irradiation the CTV-PTV safety zone calculated without any correction was 9-13 mm depending on direction, while at head and neck and cranial irradiation it was 6-9 mm. After correction of systematic error these data were 7-9 mm and 3-6 mm. After on line correction of setup errors larger than 5 mm the safety zone was 5-6 mm at pelvic and thoracic irradiation, 5 mm at head and neck, and 3-5 mm at cranial irradiation. Verification of patient setup with MV-CBCT at different locations can be easily performed. The initial systematic error can be corrected with a simple verification protocol which results in a few millimeter decrease of the CTV-PTV safety zone. Use of smaller safety zone is possible only with more frequent verifications and on line corrections.

Major T, Ágoston P, Jorgo K, Polgár C. Application of image-guided radiotherapy in external beam radiation of cancer patients. *Hungarian Oncology* 56:258-265, 2012

Keywords: image-guided radiotherapy, IGRT, megavoltage cone beam CT, patient setup

BEVEZETÉS

A modern sugárterápiás központokban az utóbbi években a klinikai gyakorlat részévé vált az ún. képezérelt sugárterápia („image-guided radiotherapy”, IGRT) (3, 5). IGRT-nek hívjuk azt a besugárzási módszert, melynek során a kezelőhelyiségben végzett gyakori képalkotással (vagy más technikai módszerrel) információkat szerzünk a betegbeállítás pontosságáról, ill. a daganat térbeli helyzetéről, és ezen adatok felhasználásával pontosítjuk a betegbeállítást a kezelőasztalon. A beállítási hibák kiküszöbölésével növelni tudjuk a dózisleadás térbeli pontosságát, ami a klinikai eredmények javulásához vezethet (4, 7). A képalkotás gyakorisága azt jelenti, hogy a teljes kezelési ciklus alatt, protokollban rögzített módon, többször (>5) történik a képezérelt ellenőrzés. Minden intézetben elegendő tapasztalat, valamint megfelelő mennyiségű adat gyűjtése és kiértékelése után a különböző szervi lokalizációkra egyedileg számolt biztonsági zóna határozható meg, melynek alkalmazása a védendő szervek kisebb dózisterhelését eredményezheti.

Az IGRT-re többféle technikai megoldást dolgoztak ki, melyek közül az egyik leggyakoribb módszer az ún. „cone beam” CT-s (CBCT) ellenőrzés (6, 21). A CBCT abban különbözik a keskenyzeletes CT-től, hogy a sugárnyaláb longitudinális irányban nincsen kollimálva, hanem a képalkotás széttartó (kúpsugaras) sugárzással történik a sugárforrásnak a beteg körüli forgatásával, miközben a kezelőasztal nem mozog (1. ábra). A betegben áthaladó sugárzás egy síkdetektorra esik, ami folyamatosan gyűjti a jeleket, majd azok feldolgozása után történik a transzverzális szeletek rekonstrukciója. Mivel CBCT-nél egyidőben nagy térfogatról gyűjtünk adatot, a képminőséget jelentősen rontja a detektor egy-egy elemére eső szórt sugárzás. A CBCT mű-

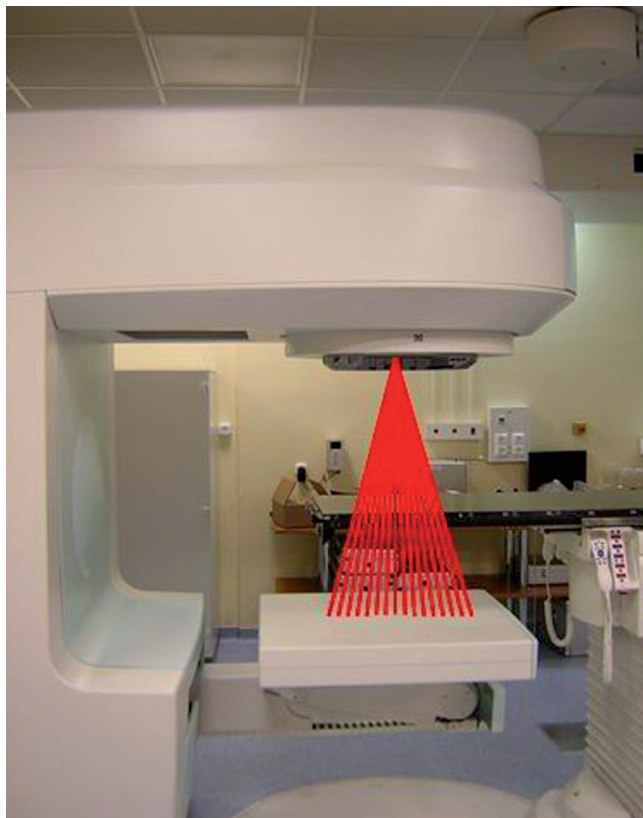
ködhöz kilovoltos (kV) és megavoltos (MV) sugárforrással is (13, 15, 21). Utóbbi előnye, hogy a gyorsítóra nem kell sem külön sugárforrást, sem külön detektort felszerelni, hanem a kezelésre használt sugárforrás és az elektronikus mezőellenőrzési eszköz („electronic portal imaging device”, EPID) használható a beteg beállításának az ellenőrzésére (14, 15).

A jelen tanulmányban bemutatjuk a betegbeállítás ellenőrzésére bevezetett MV-CBCT-t használó IGRT-s protokollunkat és annak alkalmazását. Eredményeink alapján ismertetjük a mért beállítási pontatlanságokból meghatározott biztonsági zónák nagyságát különböző régiók külső besugárzásánál.

ANYAG ÉS MÓDSZER

Tanulmányunkban 281 kismedencei-, 107 mellkasi-, 33 fejni- és 41 koponyabesugárzással kezelt beteg adatait dolgoztuk fel. A betegeket az Artiste (Siemens) lineáris gyorsítón kezeljük és a kezeléseket előtt a besugárzó készülékbe integrált megavoltos CBCT-vel (MVision™, Siemens) 3D-s képalkotást végeztünk. Betegrögzítésre a kismedencei besugárzásoknál térd-lábrögzítőt, mellkasinál kartartót, fejnyaki- és koponyabesugárzásoknál pedig hőre lágyuló maszkot alkalmaztunk. A betegek bőrén tetoválással, a maszkon pedig filctollal jelöltük meg a tervezési CT referenciapontjait, és a napi betegbeállítást ezek alapján végeztük el. Minden frakció leadása előtt a besugárzási tervben meghatározott izocentrum-koordináták alapján a kezelőasztal eltolásával lokalizáltuk a céltérfogatot. A betegeket konformális besugárzással kezeljük, és az első 4 frakció előtt, majd hetente-kéthetente ellenőrzési célból végeztük a 3D-s képalkotást. A CT-vizsgálatokat 6 MV-os fotonenergiával, 200 fokos gantry (forgóállvány) forgatással és 3–8 monitoregységgel („monitor unit”, MU) végeztük, melynek időtartama kb. 1

1. ábra. Lineáris gyorsító MV-os kúpsugaras (cone beam) CT-vel. A piros vonalak mutatják a képképzésre használt sugáryalábot, ami a készülék síkdetektorára esik

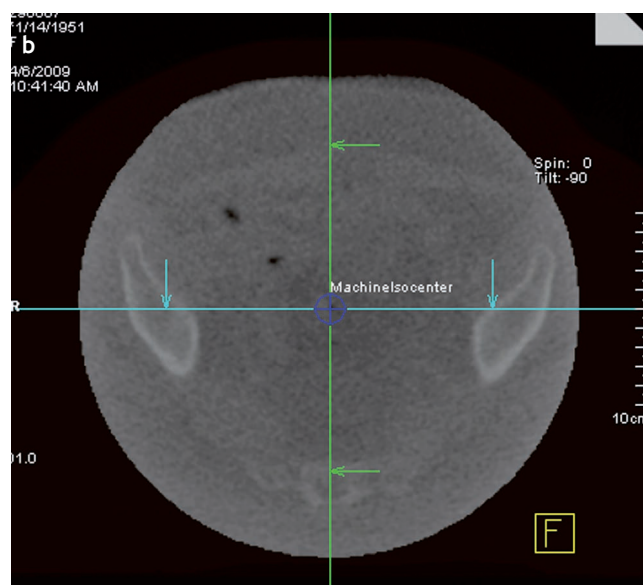
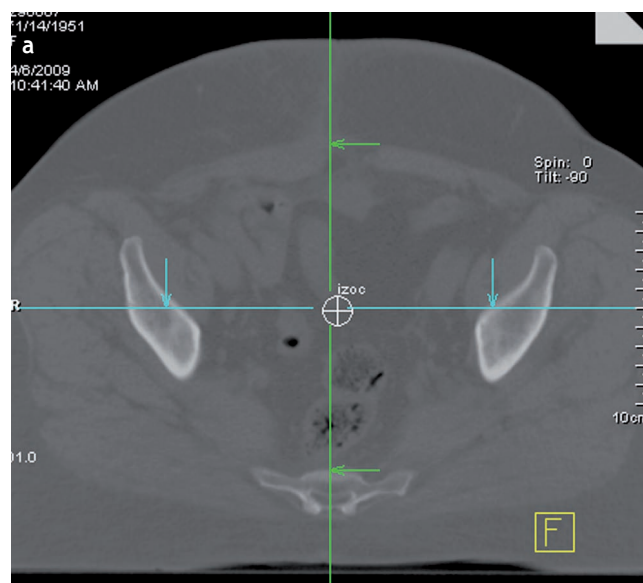


perc. A verifikációs CT-t a csontstruktúrák alapján automatikusan regisztráltuk a tervezési CT-hez, majd laterális (LAT), longitudinális (LONG) és vertikális (VERT) irányokban meghatároztuk az izocentrum beállítási pontatlanságát (2. ábra). Az általunk használt rendszer forgatási hibákat nem tud detektálni. Az első 3 frakció adatai alapján a három irányban külön-külön meghatároztuk a szisztematikus hibát, majd ezzel korrigáltuk az izocentrum x, y és z koordinátáit. Ezt követően a negyedik frakció előtt, majd hetente-kéthetente végeztünk ellenőrzést. Amennyiben a beállítási hiba nagyobb volt, mint 0,5 cm, elvégeztük az asztalpozíció korrekcióját. Kisebb hibák esetén a kezelést korrekció nélkül adtuk le. Minőségbiztosítási célból az automatikus képregisztráció után különböző képmegjelenítési opciókkal minden alkalommal vizuális ellenőrzést végeztünk a két képsorozat térbeli illeszkedésének az ellenőrzésére, amit lehetővé tesz a csontok elfogadható minőségű ábrázolódása a MV-os képeken (2.b ábra). A csontstruktúrák automatikus illesztésének pontosságát fej-nyaki- és kismedence régiókban antropomorf fantommal ellenőriztük, és azt 1 mm-en belülnek találtuk.

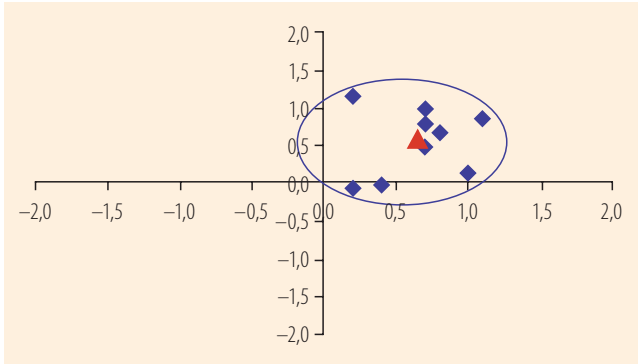
Szisztematikus- és random hibák

A betegbeállítás pontatlanságait vagy hibáit két csoportra oszthatjuk: szisztematikus és random (20). A szisztematikus hibát kezeléskészítési hibának is hívjuk, mert bármilyen hiba, akár a véletlenszerű is, szisztematikusként rögzül a tervezési CT-szeleteken, és később a kezelés során minden kezelési frakció leadásánál jelentkeznek. Ezért a hatása nagy. A véletlenszerű vagy random hibát kezelésvégrehajtási hibának is hívjuk, mert ez a különböző frakcióknál eltérő

2. ábra. Tervezési CT-kép a tervezett izocentrummal (a) és verifikációs MV-CBCT kép a készülék izocentrumával (b) kismedencei besugárzásnál



3. ábra. Szisztemikus- és random hibák szemléltetése egy betegnél 9 kezelési frakció előtti betegbeállítás ellenőrzésénél két irányban. A kék rombuszok a napi random-, a piros háromszög a szisztematikusan hibát jelöli. A tengelyek cm-es beosztásúak



mértékben jelentkeznek, ezért a hatása kisebb, mint a szisztemikusé. A 3. ábra szemléletesen mutatja a kétféle hibát. A szisztemikus- és random hibák együtt határozzák meg a CTV-PTV biztonsági zóna nagyságát. Az elméleti számítások azon alapulnak, hogy egy adott betegpopulációra meghatározott biztonsági zóna használatával biztosítva legyen, hogy az átlagos céltér fogat megkapja az előírt dózis egy megadott százalékát (általában 95%). A szisztemikus- és random hibákat, valamint a biztonsági zónát az alábbi módon határozhatjuk meg (20).

Legyen egy beteg kezelése során a k . mérésnél a beállítási hiba: d_k . Ekkor az individuális átlagos hiba nagysága n számú mérés után:

$$m_i = \frac{d_1 + d_2 + d_3 + \dots + d_n}{n}$$

A p számú betegpopulációra vonatkozó átlagos hiba pedig:

$$M_{pop} = \frac{m_1 + m_2 + m_3 + \dots + m_p}{p}$$

A populációra vonatkozó szisztemikus hiba pedig az M_{pop} szórása, azaz:

$$\Sigma_{pop} = \sqrt{\frac{(m_1 - M_{pop})^2 + (m_2 - M_{pop})^2 + (m_3 - M_{pop})^2 + \dots + (m_p - M_{pop})^2}{p-1}}$$

Az individuális random hiba az individuális beállítási hiba szórása, azaz:

$$\sigma_i = \sqrt{\frac{(d_1 - m_i)^2 + (d_2 - m_i)^2 + (d_3 - m_i)^2 + \dots + (d_n - m_i)^2}{n-1}}$$

A p számú populációra vonatkozó random hiba pedig az individuális random hibák átlaga, azaz:

$$\sigma_{pop} = \frac{\sigma_1 + \sigma_2 + \sigma_3 + \dots + \sigma_p}{p}$$

A fenti képletnél feltételeztük, hogy minden betegnél azonos számú mérés történt. Amennyiben ez nem teljesül, akkor az individuális random hibákat a mérések számával súlyozni kell, és így kell meghatározni a σ -t.

CTV-PTV biztonsági zóna

A szisztemikus- és random hibák meghatározása után van Herk és mtsai (9) képlete alapján az alábbi módon számolhatjuk ki a CTV-PTV biztonsági zónát (A):

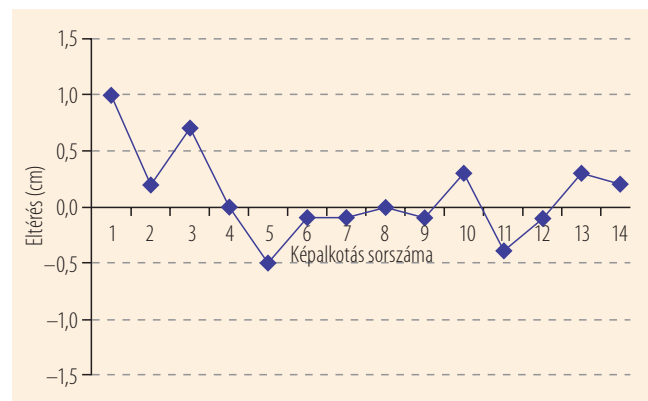
$$A = 2,5 \cdot \Sigma_{pop} + 0,7 \cdot \sigma_{pop}$$

Az így kapott biztonsági zóna használatkor a kezelések legalább 90%-ában a CTV megkapja az előírt dózis 95%-át, vagy más szavakkal, a kezelések nem több, mint 10%-ánál fordul elő az előírt dózistól 5%-nál nagyobb mértékű eltérés. A fenti képletből az is látható, hogy a betegbeállítás pontatlansága miatt alkalmazott CTV-PTV biztonsági zóna nagyságát elsősorban a szisztemikus hiba határozza meg, a hatása kb. 3,5-szer nagyobb, mint a random hibáé.

EREDMÉNYEK

A 4. ábra egy betegnél laterális irányban szemlélteti a korrekciós protokollunk hatását a betegbeállítás pontosságára. Az első három mérés átlagával történő korrekció után a szisztemikus hibát megszüntettük, ami nagymértékben növelte a további beállítás pontosságát. Ugyanakkor az is megfigyelhető, hogy a betegbeállítás random hibáját ez nem befolyásolta, a mérési adatok szórása gyakorlatilag nem csökkent a negyedik frakciótól kezdve. Az 1. táblázat mutatja kismencedei besugárzásoknál az első hat MV-CBCT-s ellenőrzéssel kapott betegbeállítási pontatlanság adatait LAT, LONG és VERT irányokban. A táblázatban

4. ábra. Beállítási hibák egy betegnél laterális irányban. A harmadik frakció után 6 mm-es korrekció történt a szisztemikus hiba kiküszöbölésére



1. táblázat. Kismedencei besugárzásoknál (n=281) az első hat CT-s verifikációval meghatározott beállítási pontatlanságok átlagértékei és szórásai (SD) cm-ben

		Képpalkotás (verifikáció) sorszáma					
		1.	2.	3.	4.	5.	6.
LAT	átlag	-0,22	-0,22	-0,23	-0,03	-0,08	-0,09
	SD	0,38	0,41	0,42	0,36	0,37	0,38
LONG	átlag	0,08	0,13	0,11	0,03	-0,02	-0,03
	SD	0,34	0,40	0,41	0,32	0,37	0,34
VERT	átlag	0,17	0,16	0,15	0,03	0,03	0,08
	SD	0,36	0,39	0,38	0,33	0,34	0,36

LAT: laterális, LONG: longitudinális, VERT: vertikális

az átlagértékeket és a szórást (standard deviation, SD) tüntettük fel. Az első négy képpalkotás az első négy frakció leadása előtt történt, ezt követően pedig hetente-kéthetente végeztük az ellenőrzést. A harmadik frakció után korrekciót végeztünk a szisztematikus hiba kiküszöbölésére, és ennek eredményeképpen a negyedik képpalkotástól az átlagos eltérés mindegyik irányban kisebb volt 1 mm-nél. Az is látható az adatokból, hogy a mérési adatok szórása csak kis mértékben csökkent. A 2. táblázat a betegbeállítási pontatlanságok adatait mutatja különböző besugárzási régióknál.

2. táblázat. Szisztematikus- és random hibák, valamint a CTV-PTV biztonsági zóna adatai cm-ben különböző besugárzási lokalizációknál

	LAT	LONG	VERT	LAT	LONG	VERT
	1–3. verifikáció			4–6. verifikáció		
Kismedence (n=281)						
Szisztematikus	0,33	0,31	0,30	0,25	0,25	0,25
Random	0,22	0,22	0,22	0,24	0,22	0,22
Biztonsági zóna	0,99	0,92	0,91	0,79	0,78	0,78
Mellkas (n=107)						
Szisztematikus	0,29	0,38	0,44	0,22	0,27	0,30
Random	0,23	0,31	0,29	0,23	0,27	0,27
Biztonsági zóna	0,88	1,17	1,29	0,71	0,86	0,93
Fej-nyak (n=33)						
Szisztematikus	0,30	0,22	0,22	0,19	0,18	0,18
Random	0,19	0,16	0,12	0,16	0,16	0,13
Biztonsági zóna	0,87	0,66	0,62	0,59	0,57	0,53
Koponya (n=41)						
Szisztematikus	0,19	0,27	0,25	0,09	0,15	0,12
Random	0,12	0,11	0,09	0,08	0,14	0,09
Biztonsági zóna	0,56	0,76	0,67	0,29	0,48	0,37

LAT: laterális, LONG: longitudinális, VERT: vertikális

lanságok adatait mutatja különböző besugárzási régióknál. Mivel az ellenőrzéseket a csontstruktúrák alapján végeztük (a légyszövet-információk nem láthatók a MV-os képeken), a beállítás pontosságát elsősorban a betegrögzítők típusa határozta meg, amit az adatok értékelésénél figyelembe vettünk. A táblázatban külön tüntettük fel az első három, majd a következő három verifikációnál mért beállítási pontatlanságok adatait, ill. az azokból meghatározott CTV-PTV biztonsági zóna nagyságát. Látható, hogy a harmadik frakció után, a kezdeti szisztematikus hiba korrekcióját követően a mérések szisztematikus hibái mindegyik irányban, mindegyik régióknál csökkentek, ugyanakkor a random hiba alig változott. Az előbbi következménye, hogy a számolt CTV-PTV biztonsági zóna is csökkent a negyedik frakciótól kezdve. A csökkenés mértéke régiótól és iránytól függően 1–3 mm. A 4–6. verifikáció adataiból azt is megállapíthatjuk, hogy a szisztematikus hibát korrigáló, MV-CBCT-re alapuló, fenti verifikációs gyakorisággal végzett IGRT-s technikánál 5 mm-nél kisebb biztonsági zónát csak koponyabesugárzásoknál szabad használni. Fej-nyaki kezeléseknél 5 mm körüli, kismedencei besugárzásnál 8 mm, míg a mellkasi kezeléseknél 7–9 mm a mérésekkel meghatározott biztonsági zóna. Ezen értékek használatának feltétele, hogy az első három frakció után a szisztematikus beállítási hiba megszüntetésére korrekciót végzünk. Az első három frakció adataiból viszont azt a következtetést vonhatjuk le, hogy IGRT nélkül kezelt betegeknél, a koponya- és fej-nyaki besugárzásoknál 6–9 mm-es, míg mellkasi- és kismedencei kezeléseknél 9–13 mm-es biztonsági zónát kell adnunk a CTV köré, hogy megkapjuk a CTV megfelelő besugárzásához szükséges PTV-t. A kisebb értékek a maszkos betegrögzítő használatokor, míg a nagyobb értékek a kar- és térd-lábtartó alkalmazásánál értendők. Mellkasi besugárzásoknál valószínűleg a légzőmozgások miatti beállítási bizonytalanság járult hozzá a legnagyobb geometriai pontatlansághoz.

A fenti adatok arra az esetre vonatkoznak, amikor a 3. mérés után megszüntetjük a szisztematikus hibát, és feltételezzük, hogy a további frakcióknál a betegbeállítás pontossága hasonló, mint a 4–6. verifikációknál mért értékek. Ekkor IGRT-t csak a szisztematikus hiba kiszűrésére használtunk „off line” módban. Protokollunk alapján azonban a 0,5 cm-nél nagyobb hiba esetén „on line” korrekciót is végzünk, vagyis a kapott értékkel az adott irányban elmozdítjuk a kezelőasztalt. Ez tovább fokozza a dóziskiszolgáltatás geometriai pontosságát. A 3. táblázat mutatja az így meghatározott adatokat. Az adatok kiértékelésénél feltételeztük, hogy az „on line” korrekció ellenére maradt még egy 3 mm-es, ún. reziduális hiba, ami azt jelenti, hogy a 0,5 cm-nél nagyobb, de korrigált eltéréseket nem nullának, hanem 0,3 cm-nek vettük. Az előző táblázat megfelelő adataihoz viszonyítva

3. táblázat. Szisztematikus- és random hibák, valamint a CTV-PTV biztonsági zóna adatai cm-ben különböző besugárzási lokalizációknál a 0,5 cm-nél nagyobb hiba korrigálása után

	LAT	LONG	VERT	LAT	LONG	VERT
	1–3 . verifikáció			4–6. verifikáció		
Kismedence (n=281)						
Szisztematikus	0,19	0,20	0,20	0,18	0,18	0,18
Random	0,14	0,15	0,15	0,18	0,20	0,17
Biztonsági zóna	0,58	0,61	0,61	0,58	0,62	0,56
Mellkas (n=107)						
Szisztematikus	0,19	0,21	0,22	0,14	0,17	0,18
Random	0,16	0,18	0,16	0,18	0,19	0,19
Biztonsági zóna	0,59	0,65	0,67	0,48	0,56	0,57
Fej-nyak (n=33)						
Szisztematikus	0,18	0,19	0,14	0,17	0,11	0,15
Random	0,12	0,14	0,10	0,14	0,17	0,11
Biztonsági zóna	0,53	0,58	0,44	0,53	0,51	0,46
Koponya (n=41)						
Szisztematikus	0,15	0,21	0,15	0,09	0,15	0,11
Random	0,10	0,09	0,07	0,08	0,13	0,09
Biztonsági zóna	0,45	0,58	0,43	0,29	0,46	0,34

LAT: laterális, LONG: longitudinális, VERT: vertikális

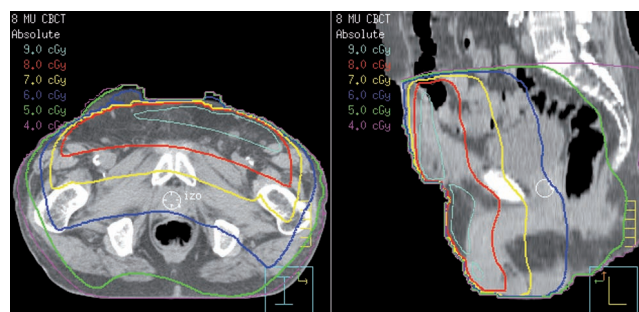
látható, hogy az „on line” korrekció további néhány mm-rel csökkentette a CTV-PTV biztonsági zónát, kismedencénél 6 mm-re, mellkasnál 5–6 mm-re, fej-nyaknál 5 mm-re és koponyánál 3–5 mm-re.

MEGBESZÉLÉS

IGRT-nél a betegbeállítás pontatlanságáról szerzett adatok felhasználása alapján különböző korrekciós protokollokat alkalmazhatunk, melyeknek két fő típusa van, az „off line” és „on line” korrekció (2, 19). Az előbbinél az adatokat csak feljegyezzük közvetlenül a frakció leadása előtt, és azok értékelését egy későbbi időpontban „off line” végezzük el. Ennek előnye, hogy a kezelést nem lassítja, és hogy az adatok későbbi időpontban végzett értékelése, ill. elemzése pontosabban elvégezhető, mert nincsen időkényszer. Az első néhány (általában 3–5) frakció leadása előtt elvégzett verifikáció adatai alapján meghatározható a betegbeállítás kezdeti szisztematikus hibája, ami megfelelő korrekcióval kiküszöbölhető a hátralevő frakcióknál. A random hibák azonban csak „on line” protokoll alkalmazásával javíthatók. Ehhez a betegbeállítás ellenőrzését és annak korrekcióját közvetlenül a frakciók leadása előtt kell elvégezni. Ez kissé megnöveli a kezelési időt, de automatikus képregisztrációs algoritmusokkal a folyamat gyorsítható. Graf és mtsai (8)

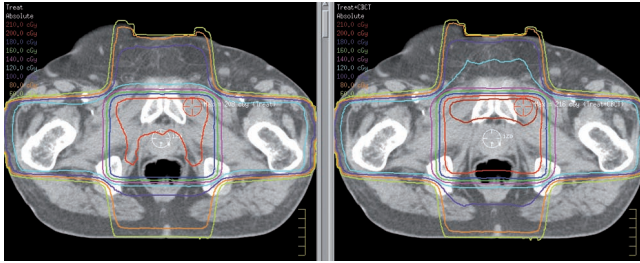
vizsgálták az „on line” verifikáció gyakoriságának a hatását a CTV-PTV biztonsági zóna nagyságára prosztata daganatos betegek külső besugárzásánál. Megállapították, hogy a zóna az ellenőrzések gyakoriságával csökkenthető. A korrekció nélküli kezelésekre képest, ha minden frakció előtt végeztek verifikációt és korrekciót, a biztonsági zóna 10 mm-ről 5 mm-re volt csökkenthető. Korrekciót csak a legalább 5 mm-es eltéréseknél alkalmaztak, és a korrekció elvégzése után is feltételeztek még 3 mm-es maradék hibát, hasonlóan hozzánk. A verifikációk gyakoriságának növelése előnyös a betegbeállítás pontosságát szempontjából, de nem szabad megfeledkezni arról, hogy a CT-vizsgálatok következményeként megnövekszik a beteget ért dózis, aminek hosszú távú következményei még nem ismertek (12, 18). Morin és mtsai (14) mérésekkel és számolásokkal vizsgálták a beteg által kapott extra dózist MV-CBCT-nél. Megállapították, hogy a 200°-os gantryforgatással kialakuló dóziseloszlás anterior-posterior irányú dózisgradiense 0,6–1,2 cGy között volt MU-nként. Ez 9 MU alkalmazása esetén átlagosan 6,9 cGy dózist jelent a prosztatára, 5,9 cGy-t a végbélre, 7,8 cGy-t a hólyagra és 8,3 cGy-t a vékonybelekre. Ezekhez hasonló értékek olvashatók le az 5. ábrán látható dózisel-

5. ábra. Megavoltos CBCT dóziseloszlása kismedencei besugárzásnál transzverzális és szagittális síkban. A képalkotás 8 MU leadásával, 27,4 x 27,4 cm-es mezőméret és 270°-110° közötti „gantry” forgatással készült



oszlásról, mely egy prosztatabesugárzás előtti MV-CBCT-vel verifikáció dóziseloszlását mutatja egyik betegünkönél. Morin és mtsai (14) tanulmányában fej-nyaki daganatos betegeknek 5 MU használatkor a dózisértékek kisebbek, 4,1 cGy és 5,2 cGy között voltak. Ugyanakkor érdemes megjegyezni, hogy kihasználva annak az előnyét, hogy a CT-képalkotás ugyanazzal a sugárforrással készül, mint amit a kezelésre is használnak, aránylag egyszerű módon figyelembe vehető a CBCT dózisa a besugárzástervezés során. A végső dóziseloszlást a CBCT-k dózisaival a hozzáadásával lehet meghatározni, vagy a plusz leadott dózissal csökkenthető az előírt dózis. A 6. ábra mutatja egy betegünkönél a MV-CBCT hatását egy frakció tervezett dóziseloszlására.

6 ábra. Megavoltos CBCT hatása a dózisoszlásra kismedence négy mezős besugárzásánál. A bal oldalon egy frakció tervezett dózisoszlása, a jobb oldalon pedig a tervezett és a 8 MU-val végzett CBCT összegzett dózisoszlása látható



Jól megfigyelhető, hogy a magasabb értékű izodózisgörbék anterior irányba mozdultak el, és a maximális dózis kb. 4%-kal megnőtt.

Az általunk használt korrekciós protokoll egyszerű, és az első három frakció leadása előtti ellenőrzéssel meghatározott szisztematikus hiba korrigálása jelentősen növelte a betegbeállítás pontosságát. Az 1. táblázat adataiból látható, hogy a kismedencei besugárzásoknál a 4. verifikációtól kezdve a beállítási pontatlanságok átlagai mindhárom irányban kisebbek 1 mm-nél, és az átlagok szórása is minden irányban kisebb lett, mint az első három verifikációnál. Az első három verifikáció adataiból láthatjuk, hogy a három irány közül laterálisan volt a legpontatlanabb a beállítás. Ennek valószínűleg az oka az, hogy a középre helyezett referencia jelölés korpulens betegeknél nem tesz lehetővé olyan pontos beállítást oldalirányban, mint a másik két irányban, ahol a referenciapontokat általában kevésbé mobilis helyre, fix csontstruktúrákhoz közel vesszük fel. A 2. táblázatban a szisztematikus beállítási hiba kiszűrésének a hatása látható a biztonsági zónára különböző régióknál. Látható, hogy csak „off line” protokollt használva az első három mérés átlagainak a korrekciójával a besugárzási régiótól függően 1–3 mm-rel csökkenthető a CTV-PTV biztonsági zóna nagysága. A 4. ábra szemléletesen mutatja a szisztematikus hiba korrekciójának a hatását egy betegnél laterális irányban. Az első három mérés átlagával korrigálva a beteg beállítását, a 4. verifikációtól kezdve a referenciahelyzettől való eltérések sokkal kisebbek lettek. Általában a random hibák is csökkentek kissé a 4. verifikációtól kezdve, de ennek a mértéke nem jelentős. A régiókat tekintve megállapíthatjuk, hogy mind a szisztematikus-, de különösen a random hibák a kismedencei- és mellkasi besugárzásoknál voltak a legnagyobbak. Valószínű, hogy ezt a betegrögzítések különbözősége okozta. Fej-nyaki- és koponyabesugárzásoknál az egyéni maszk sokkal jobban rögzíti a besugárzandó testrészt, mint a kar- és lábtartók a másik két régióknál. Egyedi vákuum-

matrac vagy maszk rögzítés alkalmazásával esetleg pontosabb rögzítésre lenne lehetőség, de az általunk alkalmazott egyszerű rögzítő eszközök általánosan elfogadott technikának tekinthetők a két régió besugárzásánál. A mellkasi besugárzásoknál még a légzőmozgások is hozzájárulnak a beállítási pontatlanságokhoz. Ezt támasztja alá az is, hogy az összes adatot tekintve a mellkasi besugárzásokra vonatkozó vertikális (antero-posterior) irányú szisztematikus hiba volt a legnagyobb (0,44 cm). Amennyiben az „off line” korrekción kívül „on line” korrekciókat is végzünk, a CTV-PTV biztonsági zóna tovább csökkenthető a 3. táblázat adatai alapján. A táblázatban olyan értékek láthatók, amelyeket akkor kaptunk, amikor bármelyik irányban korrigáltuk a 0,5 cm-nél nagyobb hibát. Látható, hogy még ebben az esetben sem lesz kisebb a biztonsági zóna 5–6 mm-nél kismedencei- és mellkasi besugárzásoknál. A legkisebb értékek (3–5 mm) a koponyabesugárzásoknál alkalmazhatók. A két táblázat megfelelő adataiból az is látszik, hogy koponyabesugárzásoknál a 4–6. verifikáció adataiból számolt biztonsági zónák gyakorlatilag azonosak, ami azt jelenti, hogy a maszk rögzítés hatására 0,5 cm-nél nagyobb beállítási hibák csak nagyon ritkán fordulnak elő, ezért azok korrigálásának nincs nagy hatása. A 3. táblázatban a biztonsági zónára köztölt értékek azonban csak akkor használhatók, ha minden frakció előtt végzünk verifikációt, és „on line” elvégezzük a 0,5 cm-nél nagyobb eltérések korrekcióját. Ennél az állításnál feltételeztük, hogy a szisztematikus hiba kiküszöbölése után az összes frakciónál előforduló véletlenszerű, random hibák jellemezhetők a 4–6. verifikációnál kapott adatokkal. A klinikai gyakorlatunkban az első négy frakció verifikálása után hetente-kéthetente végzünk CBCT-s ellenőrzést, ami azt jelenti, hogy ezzel a protokollal olyan biztonsági zónát kell alkalmazni, ami a 2. és 3. táblázatban feltüntetett értékek között van. A fenti módszerrel csak a betegbeállítási hibából adódó pontatlanságokat tudjuk figyelembe venni a beállítási zóna (SM, „setup margin”) meghatározásával és alkalmazásával.

A MV-CBCT-s betegbeállítási ellenőrzés a csontstruktúrák illesztésén alapul, és nem veszi figyelembe a daganatnak a csontokhoz képesti esetleges eltérő helyzetét a különböző frakcióknál (interfrakcionális eltérés), ill. nem vizsgálható vele a kezelés alatti elmozdulás (intrafrakcionális eltérés) sem. Koponya- és fej-nyaki kezeléseknél a fenti módszer megfelelő, mert ezeknél a régióknál a csontok azonosításával a céltér fogat is megfelelően pozicionálható. Az irodalomból azonban jól ismert, hogy prosztatabesugárzásoknál a dűlmirigy helyzete a frakciók között jelentősen eltérhet a csontokhoz képest, aminek fő oka a hólyag és a végbél eltérő telítettsége (1, 17). A prosztata intrafrakcionális elmozdulását is több tanulmány-

ban vizsgálták, és megállapították, hogy egy kezelés alatt a prosztata elmozdulása 5 mm-nél nagyobb is lehet (10, 11). A lágyszövet-illesztésen alapuló prosztatalokalizálást kV-s CT-vel, vagy UH-alapú lokalizációs rendszerrel lehet elvégezni. Nagyon pontos beállítás végezhető el a prosztába beültetett arany markerek röntgensugárzással történő detektálásával (8). Ekkor elegendő két egymásra merőleges röntgenfelvételt készíteni, melyeken a markerek pozíciójának a változásai információkat adnak a prosztata helyzetének a megváltozásáról. Munkacsoportunk jelenleg klinikai vizsgálat keretében végez adatgyűjtést a kV-os CT-vel történő lágyszövet-illesztésen alapuló, valamint a prosztába beültetett arany markerekkel és kétirányú verifikációs felvételekkel végzett IGRT alkalmazhatóságának értékeléséhez. Eredményeinket további közleményekben fogjuk ismertetni. Kisméretű antennák prosztatába történő beültetésével és azok jelének elektromágneses detektálásával szintén vizsgálható a kezelés alatti szervelemozdulás (10, 11). Az említett módszerekkel a szervelemozdulás miatti biztonsági zóna (IM, „internal margin”) határozható meg. Az eredő biztonsági zóna az SM és IM megfelelő kombinálásával határozható meg.

KÖVETKEZTETÉSEK

Hazánkban elsőként vezettük be és dolgoztuk ki a képezérelt külső sugárkezelés (IGRT) protokollját. Tapasztalataink alapján a csontstruktúrák láthatóvá tételével és illesztésével a betegbeállítás pontatlansága megavoltos CBCT-vel megfelelően korrigálható. A szisztematikus beállítási hibát az első három kezelés előtti ellenőrzéssel meghatározhatjuk, majd korrigálhatjuk. Adott betegpopulációra gyűjtött adatok elemzésével kiszámolhatjuk az alkalmazott technikához és betegfektetéshez szükséges CTV-PTV biztonsági zóna nagyságát. A verifikációk gyakoriságának növelésével tovább csökkenthető a biztonsági zóna (16), de nem szabad megfeledkezni a képalkotás által a betegnek leadott plusz dóziszról, melynek klinikai hatása még nem ismert. A MV-os CBCT dóziseloszlást módosító hatása a besugárzástervezés során egyszerűen figyelembe vehető. Kismérendei és mellkasi besugárzásoknál a célterefogat-lokalizálás pontossága tovább növelhető olyan módszerekkel, melyek lágyszövet-illesztésen (kV-s CT), ill. a daganatba (vagy annak közelébe) beültetett sugárfogó markerek vagy elektromágneses jelet adó antennák jelének detektálásán alapulnak.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetünket fejezzük ki Pintér Melindának a mérési adatoknak számítógépes adatbázisba történő beadásáért.

IRODALOM

- Adamson J, Qiuwen W. Prostate intrafraction motion assessed by simultaneous kilovoltage fluoroscopy at megavoltage delivery I: Clinical observations and pattern analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78:1563–1570, 2010
- Bel A, Vos PH, Rodrigus PTR, et al. High precision prostate cancer irradiation by clinical application of an offline patient setup verification procedure, using portal imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35:321–332, 1996
- Bujold A, Craig T, Jaffray D, et al. Image-guided radiotherapy: Has it influenced patient outcomes? *Semin Radiat Oncol* 22:50–61, 2012
- Crehange G, Mirjole C, Gauthier M, et al. Clinical impact of margin reduction on late toxicity and short-term biochemical control for patients treated with daily on-line image guided IMRT for prostate cancer. *Radiation Oncol* 103:244–246, 2012
- Dawson LA, Sharpe MB. Image-guided radiotherapy: rationale, benefits, and limitations. *Lancet Oncol* 7:848–858, 2006
- Dawson LA, Jaffray DA. Advances in image-guided radiation therapy. *J Clin Oncol* 25:938–946, 2007
- Gill S, Thomas J, Fox C, et al. Acute toxicity in prostate cancer patients treated with and without image-guided radiotherapy. *Radiat Oncol* 6:145, 2011
- Graf R, Wust P, Budach V, et al. Potential of on-line repositioning based on implanted fiducial markers and electronic portal imaging in prostate cancer radiotherapy. *Radiat Oncol* 4:13, 2009
- van Herk M, Remeijer P, Rasch C, et al. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:1121–1135, 2000
- Klayton T, Price R, Buyyounouski MK, et al. Prostate bed motion during Intensity-Modulated Radiotherapy Treatment. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.11.041>
- Langen KM, Willoughby TR, Meeks SL, et al. Observations on real-time prostate gland motion using electromagnetic tracking. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71:1084–1090, 2008
- Murphy MJ, Balter J, Balter S, et al. The management of imaging dose during image-guided radiotherapy: Report of the AAPM Task Group 75. *Med Phys* 34:4041–4063, 2007
- Morin O, Gillis A, Chen J, et al. Megavoltage cone-beam CT: system description and clinical applications. *Med Dos* 31:51–61, 2006
- Morin O, Gillis A, Descovich M, et al. Patient dose consideration for routine megavoltage cone-beam CT imaging. *Med Phys* 34:1819–1827, 2007
- Pouillot J, Bani-Hashemi A, Chen J, et al. Low-dose megavoltage cone-beam CT for radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:552–560, 2005
- Rudat V, Hammoud M, Pillay Y, et al. Impact of the frequency of on-line verifications on the patient set-up accuracy and set-up margins. *Radiat Oncol* 6:101, 2011
- Schallenkamp JM, Herman MG, Kruse JJ, et al. Prostate position relative to pelvic bony anatomy based on intraprostatic gold markers and electronic portal imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63:800–811, 2005
- Stock M, Palm A, Altendorfer A, et al. IGRT induced dose burden for a variety of imaging protocols at two different anatomical sites. *Radiation Oncol* 102:355–363, 2012
- Stroom JC, Olofsen-van Acht MJJ, Quint S, et al. On-line set-up corrections during radiotherapy of patients with gynecological tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46:499–506, 2000
- The Royal College of Radiologists, Society and College of Radiographers, Institute of Physics and Engineering in Medicine. On target: ensuring geometrical accuracy in radiotherapy. The Royal College of Radiologists, London, 2008
- Verellen D, De Ridder M, Linthout N, et al. Innovations in image-guided radiotherapy. *Nat Rev Cancer* 7:949–960, 2007