

Pécsi Tudományegyetem
Egészségtudományi Kar
Egészségtudományi Doktori Iskola

A doktori iskola vezetője:
Prof. Dr. Bódis József, az MTA doktora
egyetemi tanár, rektor



**Az on-line képvezérelt sugárterápiás eljárás
leadott dózissra gyakorolt hatásának vizsgálata
kismedence fantomon**

Doktori (PhD) értekezés

Kovács Péter

Programvezető:

Prof. Dr. Ember István

Témavezető:

Dr. Csere Tibor

Társ témavezető:

Dr. Mangel László

Pécs, 2011.

1. Tartalomjegyzék

1. Tartalomjegyzék.....	2
2. Rövidítésjegyzék	3
3. Bevezetés.....	5
3.1. A céltérfogat meghatározása	5
3.2. A biztonsági margók meghatározása.....	8
3.2.1. A mozgási biztonsági margó (CTV → ITV)	8
3.2.2. A beállítási biztonsági margó (ITV → PTV).....	9
3.3. A képvezérelt sugárterápia	10
3.3.1. A képvezérelt sugárterápia eszközei	11
3.3.2. A képvezérelt sugárterápia gyakorlati előnyei és hátrányai	18
3.4. Dózisszámítás.....	19
3.4.1. A besugárzási idő mértékegységei.....	19
3.4.2. Dózisszámítás egy pontra, szimmetrikus nyílt mező esetén.....	20
3.4.3. Gócmélység változás IGRT esetén	23
4. Célkitűzés	24
5. Eszközök és módszer	25
5.1. A vizsgált besugárzási célrégió sugárterápiás kezelési lehetőségei	25
5.2. A fantom összeállítása és CT felvételezése.....	26
5.3. Kontúrozás.....	28
5.4. Besugárzás-tervezés	28
5.5. Dózismérés	31
6. Eredmények.....	34
7. Tárgyalás	36
8. Összefoglalás, következtetések	42
9. Irodalom	44
10. A témával kapcsolatos közlemények	54
11. Köszönetnyilvánítás	55

2. Rövidítésjegyzék

3D-CRT	3 Dimensional Conformal Radiation Therapy Háromdimenziós konformális sugárterápia
AP	Anteroposterior
ART	Adaptive Radiation Therapy Adaptív sugárterápia
BAT	B-mode Aquisition and Targeting
CBCT	Cone Beam Computed Tomography
CT	Computed Tomography
CTV	Clinical Target Volume
DRR	Digitally Reconstructed Radiograph Digitálisan rekonstruált röntgenkép
EORTC	European Organisation for Reseach and Treatment of Cancer Európai Rákkutatási és -gyógyítási Szervezet
EPID	Electronic Portal Imaging Device Elektronikus portálkép felvételező eszköz
ESTRO	European Society for Therapeutic Radiology and Oncology Európai Sugárterápiás és Onkológiai Társaság
GTV	Gross Tumor Volume
IAEA	Inernational Atomic Energy Agency Nemzetközi Atomenergia Ügynökség
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements Nemzetközi Sugárzási Mértékegység- és Mérésügyi Bizottság
IGRT	Image Guided Radiation Therapy Képvezérelt sugárterápia
IM	Internal Margin Mozgási biztonsági margó
IMAT	Intensity Modulated Arc Therapy Intenzitás modulált ívterápia
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy Intenzitás modulált sugárterápia

ITV	Internal Target Volume
LAT	Lateralis
mIMRT	Manual Intensity Modulated Radiation Therapy Manuális intenzitás modulált sugárterápia
MRI	Magnetic Resonance Imaging
PA	Posteroanterior
PET	Positron Emission Tomography
PTV	Planning Target Volume Tervezési Céltérfogat
QUASIMODO	Quality Assurance of Intensity Modulated Radiation Oncology
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SD	Standard Deviation Szórás
SIMAT	Simplyfied Intensity Modulated Arc Therapy Egyszerűsített intenzitás modulált ívterápia
SM	Setup Margin Beállítási biztonsági margó
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SSqB	Simple Square Beam Egyszerű négyzetes mező
TLD	Thermo Luminescent Detector Termo-lumineszcens detektor
TRS	Technical Report Series

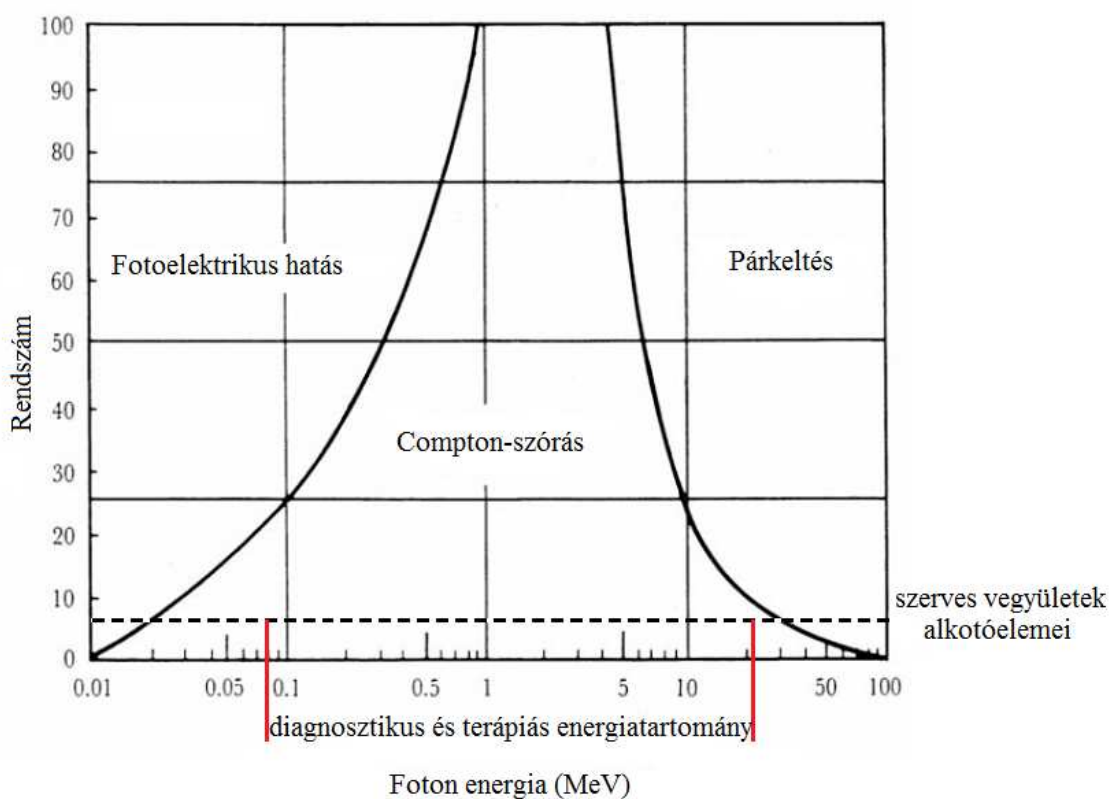
3. Bevezetés

A daganatos betegek sugárkezelése Magyarországon is több évtizedes múlttal rendelkezik. A teleterápiában kezdetben ortovoltos, Röntgen-besugárzó készülékeket alkalmaztak. Országosan nagy előre lépést jelentettek a hetvenes-nyolcvanas években, illetve a kilencvenes évek elején az ország több sugárterápiás ellátó helyén üzembe állított, sugárforrásként ^{60}Co radioaktív izotópot használó kobaltbesugárzó készülékek, melyekkel lehetővé vált a megavolt terápia. A kilencvenes években számos helyen vásároltak lineáris gyorsítókat, melyek radioaktív izotóp sugárforrás nélkül, mesterséges úton képesek előállítani megavoltos energiájú foton- és elektronsugár nyalábokat. Ezzel egyidőben számítógépes besugárzás-tervező rendszerek kerültek beszerzésre több központban, s így megnyílt a lehetőség a napjainkban is rutinszerűen alkalmazott háromdimenziós, konformális sugárterápiás (3 Dimensional Conformal Radiation Therapy – 3D-CRT) besugárzás tervezésére, és kivitelezésére. Lehetségessé vált továbbá az ún. intenzitás modulált sugárterápia (Intensity Modulated Radiation Therapy – IMRT) is. A kezelési eredmények összehasonlíthatóságának igénye és a technológia bonyolultságának fokozódása nemzetközi szinten szükségessé tette az irányadó protokollok kidolgozását. Az egyre precízebb kezelések pontosabb, standardizált céltérfogat meghatározást, dózis előírást, dózisszámítást és dózismérést tettek szükségessé. Az elmúlt években rohamosan fejlődő képvezérelt sugárterápia (Image Guided Radiation Therapy – IGRT) lehetővé tette a pontosság további növelését. Munkám során többek között az vizsgáltam, hogy az IGRT technika alkalmazásának van-e hatása a leadott dózis nagyságára?

3.1. A céltérfogat meghatározása

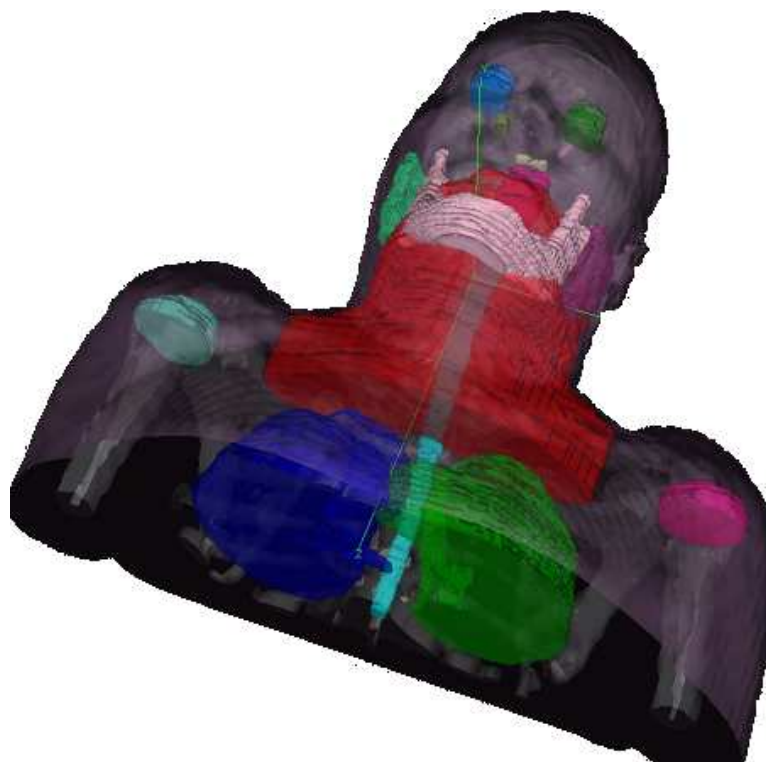
A daganatos betegek korszerű, 3D-CRT vagy IMRT sugárkezelésének fontos fázisa a céltérfogat alakjának és kiterjedésének pontos meghatározása. Az Nemzetközi Sugárzási Mértékegység- és Mérésügyi Bizottság (International Commission on Radiation Units and Measurements – ICRU) 50 és 62 nemzetközi ajánlások rögzítik a céltérfogat nevezéktanát¹.

A védendő szervek és kezelendő térfogatok kijelöléséhez, valamint a besugárzás megtervezése során a dózisszámításhoz metszetképző eljárások használata feltétlenül szükséges. Ez elsősorban CT és MRI, ritkábban PET-CT, SPECT-CT felvétel készítését jelenti. Natív CT felvételezésre a dózisszámítás elvégzéséhez is feltétlenül szükség van. Ennek oka, hogy a CT-felvételezés és a terápiás besugárzás során ugyanazon a fizikai kölcsönhatási bekövetkezése a legvalószínűbb (Compton-szórás)². Ez látható az 1. ábrán. A diagnosztikus és terápiás energiatartományba eső foton-részecskék a szerves vegyületeket alkotó atomokkal leggyakrabban Compton-szórás révén lépnek kölcsönhatásba. Így a CT felvétel tartalmazza a szövetek elektron-denzitás térképét. Ez alapján számítható ki a sugárzás által leadott energia eloszlása, vagyis az elnyelt dóziseloszlás.



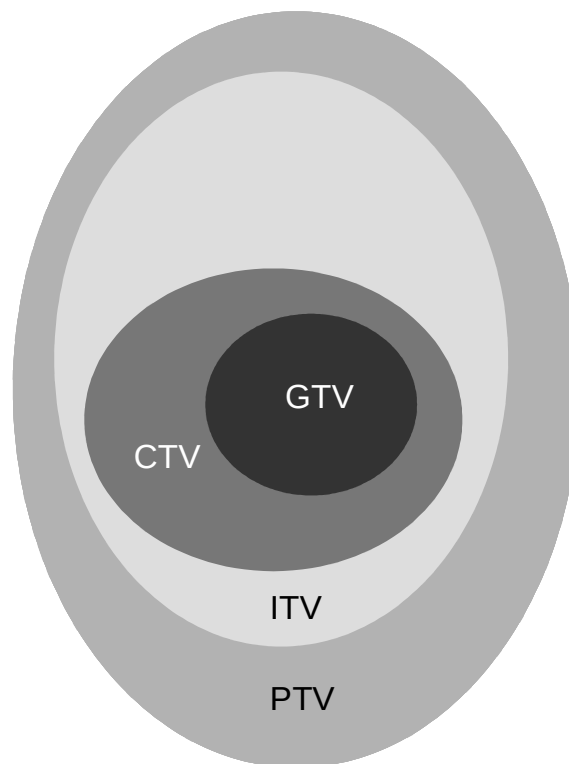
1. ábra: a fénnyel való kölcsönhatások bekövetkezési valószínűsége

A képek számítógépes kontúrozó és besugárzás tervező programokkal kerülnek feldolgozásra. Minden egyes szeleten körül kell rajzolni a védendő szerveket és a besugárzandó területet. Így végül elkészíthető a páciens egyedi, háromdimenziós számítógépes rekonstrukciója (2. ábra).



2. ábra: 3D számítógépes páciens rekonstrukció

A céltérfogat meghatározása több lépcsőben történik (3. ábra). Először a metszetképeken látható makroszkópos tumort kell körberajzolni, ez a Gross Tumor Volume (GTV). A daganat szövettani típusától, jellegétől függő mértékben a GTV-t ki kell egészíteni a metszetképeken nem látható, de ismert környezeti mikroszkópos terjedés, és az érintett lokoregionális nyirokcsomók figyelembe vételével. Az így meghatározott térfogat a Clinical Target Volume (CTV), mely magában foglal minden olyan területet, melyet a terápiás dózissal el kell látni. A CTV helyzete azonban nem stabil a szervezeten belül, a belsőszerv-mozgások hatására elmozdulhat. A lehetséges mozgásokat figyelembe véve kell meghatározni a mozgási biztonsági margót, melyet a CTV köré kell rajzolni, így kialakítva az Internal Target Volume-ot (ITV). Az ITV helyzete a szervezeten belül már stabil, ám a beteg kézi beállítása a napi pozicionálás során csak bizonyos hibával lehetséges. Ezért a napi beállítási hibát az ITV köré rajzolt biztonsági margóval kell figyelembe venni, és így kialakítani a tervezési céltérfogatot (Planning Target Volume – PTV). Csak a teljes PTV terápiás dózissal való ellátása biztosítja a valóban kóros CTV kezelését.



3. ábra: a céltérfogat nevezéktana

Látható, hogy az alkalmazandó biztonsági margók miatt ép szövetet is be kell sugaroznunk, amely növeli a nem kívánt mellékhatások kialakulásának kockázatát. Ezért törekedni kell a lehető legkisebb biztonsági margók használatára.

3.2. A biztonsági margók meghatározása

3.2.1. A mozgási biztonsági margó (*Internal Margin – IM, CTV → ITV*)

A mozgási biztonsági margó meghatározásakor figyelembe kell venni a CTV helyzetének megváltozását kiváltó belsőszerv-mozgás jellegét és mértékét.

Az CTV elmozdulása lehet ciklikus és véletlenszerű. Ciklikusan mozog például egy tüdődaganat a lélegzetvétel hatására. Véletlenszerűen mozdulhat el például egy prosztatata daganat a húgyhólyag és a rectum telítettsége, mozgása következtében.

Különböző irányokban különböző mértékű elmozdulásra lehet számítani. Egy mediastinalis daganat inkább posteroanterior irányban, míg egy alsólebenyi tumor inkább caudocranialis irányban mozog a lélegzetvétel hatására.

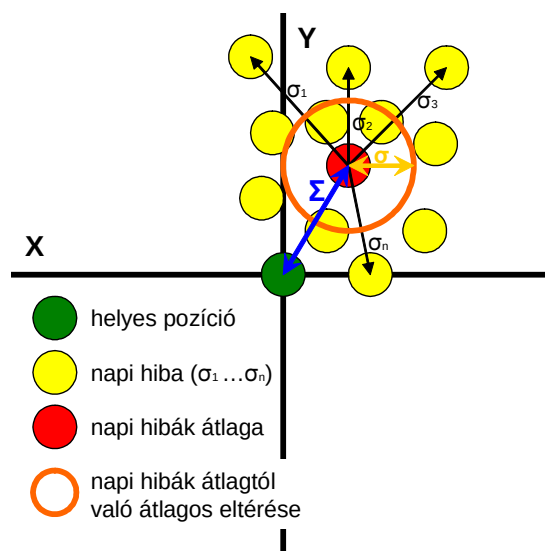
A mozgás mértéke nagyban függ a CTV szervezeten belüli elhelyezkedésétől. Egy koponyaűri lézió esetén gyakorlatilag nincs elmozdulás, míg egy tüdő, máj vagy vesedaganat több centiméteres amplitúdóval is mozoghat.

A mozgások mértékére vonatkozó klinikai kutatások számos helyen megtalálhatók a szakirodalomban³⁻⁹.

3.2.2. A beállítási biztonsági margó (Setup Margin – SM, ITV $\rightarrow$ PTV)

A sugárkezelés folyamán a beteget minden kezelési napon pozícionálni kell a kezelőasztalon abban a fekvési helyzetben, amiben a céltérfogat meghatározáshoz és a besugárzás tervezéshez készített CT felvétel elkészítése során feküdt. A gyakorlatban a pozíció reprodukálhatóságát e célra készített fektető eszközök (fejrögzítő párnák, kartámaszok, láb-, térd-, és karrögzítők, egyedi termoplasztikus maszkok, vákuum matrac, stb.) segítik, ám néhány milliméteres napi beállítási hibával szinte minden fektetési pozícióban így is számolnunk kell.

A napi beállítási hibák átlagát szisztematikus hibának nevezzük, és Σ -val jelöljük. Ideális esetben a szisztematikus hiba mértéke nulla. A gyakorlatban ez általában nem teljesül. A napi beállítási hibák Σ -tól való átlagos eltérésének mértékét véletlenszerű hibának nevezzük és σ -val jelöljük (4. ábra).



4. ábra: szisztematikus és véletlenszerű hibák

Az alkalmazandó beállítási biztonsági margó mértékét a szisztematikus és véletlenszerű hibák súlyozott összegeként kell meghatározni, figyelembe véve a konkrét beteg kezelésének ide vonatkozó Σ és σ értékeit¹⁰. Σ és σ mértéke függ az alkalmazott fektetést könnyítő eszközöktől, a pozicionálási technikától, a kezelési célrégiótól és a beteg geometriai jellemzőitől is, ezért ezeket minden sugárterápiás központban célszerű vizsgálni, mérni. Ha Σ és σ értékek egy betegségtípus, kezelési metodika, fektetési elrendezés, alkalmazott eszköz, stb. együttesére egy adott terápiás központban már ismertek, akkor általánosan, kielégítő pontossággal használható az alábbi képlet, ahol a M az alkalmazandó beállítási biztonsági margó mértéke¹¹:

$$M = 2,5\Sigma + 0,7\sigma$$

A beállítási biztonsági margó nagyságát tehát 3,6-szor nagyobb mértékben befolyásolja a szisztematikus hiba, mint a véletlenszerű hiba. Ezért elsősorban ennek (Σ -nak) csökkentésére kell törekedni. Egyik ilyen lehetőség a képvezérelt sugárterápiás eljárások használata, melyekkel lehetőség nyílik a szisztematikus hiba nagyságának csökkentésére.

3.3. A képvezérelt sugárterápia

A képvezérelt sugárterápia gyakorlati alkalmazása során a pozicionálási hiba korrigálását célzó stratégiát használunk. Számos korrekciós stratégia létezik, melyek két fő csoportba sorolhatók.

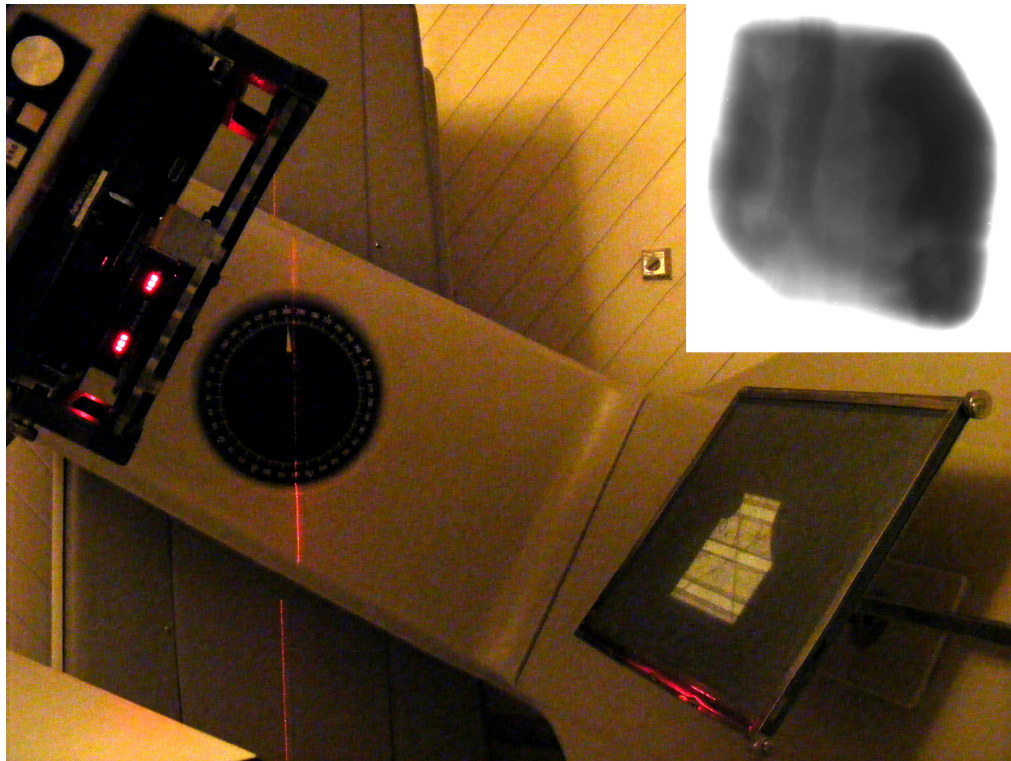
Az első csoport az ún. on-line korrekciós stratégia, melynek lényege, hogy minden kezelési napon a kezelés megkezdése előtt meghatározzuk a beállítási hiba nagyságát, és korrigáljuk a beteg pozícióját a kezelőasztal lapjának elmozdításával. Így a szisztematikus hiba kiküszöbölése mellett a véletlenszerű hiba is korrigálható. Az alkalmazandó mozgási biztonsági margó mértéke csak a pozicionálási hiba meghatározásához használt eszköz pontosságától függ. A mai technikai lehetőségek mellett az így megmaradó pontatlanság egy nagyságrenddel kisebb, mint maga a korrigált hiba.

A második csoportot az off-line korrekciós stratégiák alkotják. Előnyük, hogy az on-line protokollal összevetve kevesebb idő és munkaerő ráfordítást igényelnek, a véletlenszerű hibák korrigálását azonban nem teszik lehetővé. Ennek oka, hogy az off-line protokollok alapján nem feltétlenül kell minden kezelési napon képfelvételt készíteni, ami így kevesebb munkát igényel, ám elveszik a mindennapi információgyűjtés lehetősége. A szisztematikus beállítási hiba csökkentésére az off-line protokollok is kiválóan alkalmasak. A szakirodalomban több helyen megtalálható a különböző off-line korrekciós stratégiák leírása¹²⁻¹⁵.

A beállítási biztonsági margó az on-line vagy off-line korrekciós stratégiák alkalmazásával csökkenthető. Ezen technikák gyakorlati alkalmazásához szükség van a képvezérelt sugárterápia technológiájára és eszközeire. A képvezérelt sugárterápia tehát olyan eljárás, mely során valamely képalkotó modalitás segítségével korrigáljuk a beteg pozícióját, vagy szabályozzuk a kezelés lefolyását¹⁶. Ezen technikák gyakorlati alkalmazásához szükség van a képvezérelt sugárterápia technológiájára és eszközeire.

3.3.1. A képvezérelt sugárterápia eszközei

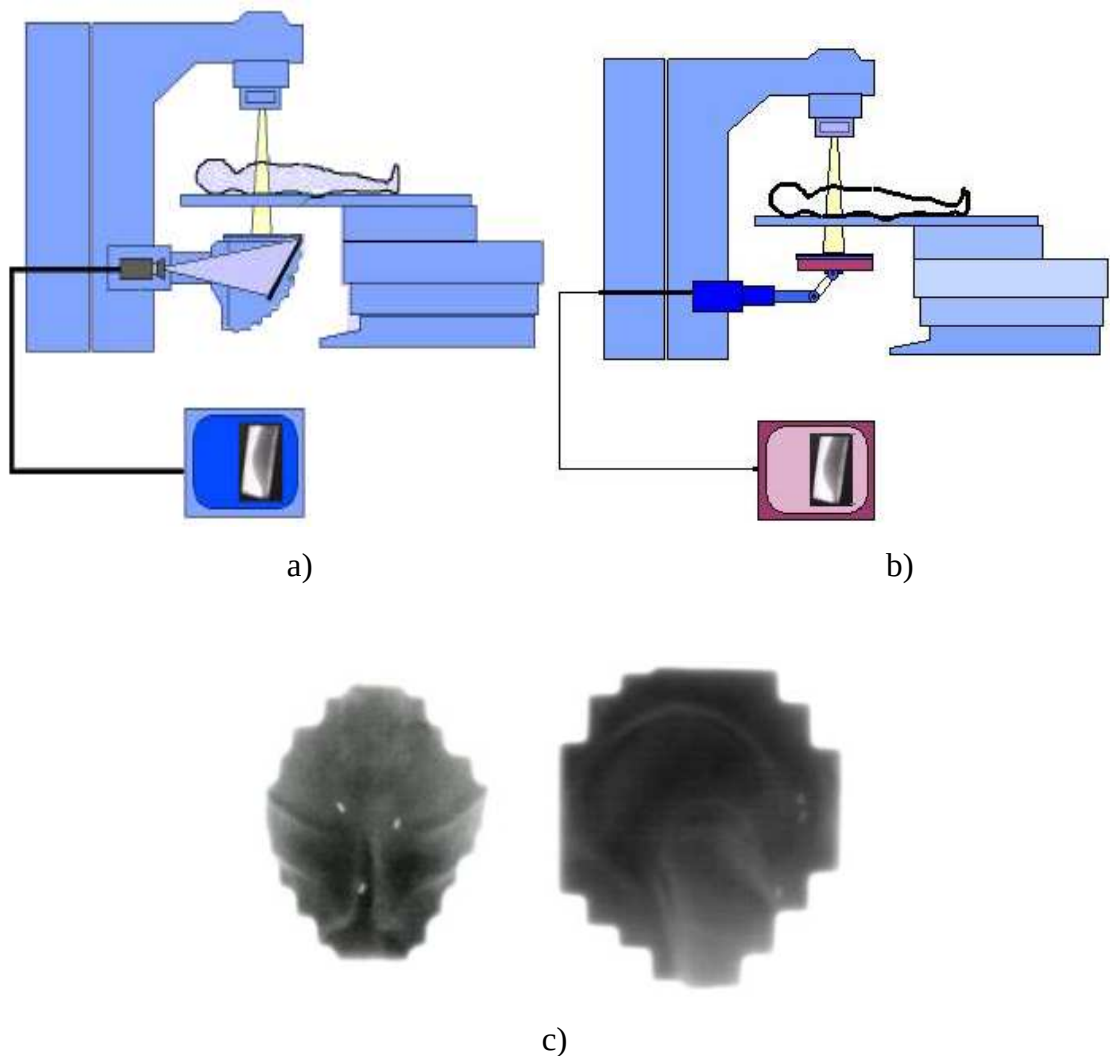
Az IGRT legegyszerűbb formái már az 1970-80-as években megjelentek. A beteg sugárnyalábhöz viszonyított helyzetét ekkor még hagyományos Röntgen-filmre készített felvétellel ellenőrizték (5. ábra)¹⁷⁻²⁰. Megállapítható volt, hogy milyen anatómiai képletek esnek a sugárnyaláb útjába, és szükség esetén manuálisan lehetett a pozíció-korrekciót elvégezni. A technika előnye, hogy Röntgen-terápiás és ortovoltos energiatartományban jó minőségű, nagy felbontású képek készíthetők. Hátránya viszont, hogy a filmek előhívása több percig is eltarthat, ezért időigényes, minden felvételhez új film szükséges, ezért költséges, a manuális korrekció miatt nem kellően pontos, megavoltos energia tartományban pedig nehezen értékelhető, szemcsés, diffúz képet ad.



5. ábra: pozíció ellenőrzés Röntgen-filmmel

Az 1990-es években a lineáris gyorsítók elterjedésével együtt megjelentek a szcintillációs detektort tartalmazó portálkép felvételező EPID (Electronic Portal Imaging Device) eszközök (6.a. ábra)²¹⁻²³. A nagyenergiás Röntgen-fotonok a sugármező irányára merőlegesen álló, a sugárforrással átellenes oldalra szerelt szcintillációs lapon fényfelvillanásokat keltenek, melyek intenzitása arányos az őket kiváltó Röntgen-sugárzás intenzitásával. Egy reflektáló tükör a fényfelvillanásokat egy optikai kamerába vetíti, mely az így készült analóg képjelet a feldolgozó számítógépbe továbbítja. Itt megtörténik a kép digitalizálása és minőségének szoftveres feljavítása. Előnye, hogy az így feljavított képen a csontos struktúrák már elfogadható módon azonosíthatóak. A lágyszövetek pozíciójának meghatározása is lehetséges, amennyiben előzetesen permanens jelölőmarker beültetést végzünk (pl. prosztatadaganat esetén) (6.c. ábra)²⁴. A pozícionálási hiba meghatározása egy, a besugárzás-tervező rendszer által a CT felvételtől előállított referenciakép (Digitally Reconstructed Radiograph – DRR) segítségével, számítógépes szoftverrel történik, a pontosság ezért a filmes technikánál nagyobb, néhány milliméteres pontosság érhető el. További előny, hogy akár sorozatfelvétel is készíthető a besugárzás közben, hiszen a képet a terápiás sugárnyalábbal készítjük. Hátránya, hogy pontosságának a

képdigitalizálás ellenére határt szab a felvételezés analóg jellege. A felvételező eszközök (szcintillációs lap, kamera) a rendszeres használat mellett előregszenek, ezért rendszeres időközönként kalibrációra, illetve cserére van szükség.



6. ábra: az EPID-ek működése; beültetett jelölők

A 2000-es évek elején a félvezető technika fejlődésével megjelentek a félvezető detektoros EPID eszközök, melyek felhasználási területe az előd, szcintillációs detektoros EPID-del megegyezik (6.b. ábra). A félvezető detektor panel a közvetlenül a szcintillációs lap alá van felszerelve, s így a kép digitalizálása helyben megtörténik, a tükör és a kamera által keltett optikai és elektronikus zajok így nem rontják a kép minőségét. Digitális képjavítás ennek ellenére itt is történik. Jó minőségű, éles képet kapunk. Itt is lehetőség van képsorozat felvételezésre. A pozíció meghatározás pontossága jobb, mint az előző eszköz esetén, de még mindig

a milliméteres nagyságrendbe esik. A lágyszövetek helyzete továbbra is csak beültetett jelölők segítségével határozható meg. A detektor panel vezérlőelektronikája igen érzékeny. Ha a nagyenergiájú sugárzás éri, könnyen károsodhat, ezért az eszköz használata nagy körültekintést, vagy szoftveres védelmet igényel, mely nem engedi a besugárzás elindítását akkor, amikor a sugárnyaláb a vezérlőelektronikára esne.

A lágyszövetek helyzetének meghatározásának igénye szükségessé tette olyan eszköz kifejlesztését, mely képes beültetett jelölők alkalmazása nélkül is elvégezni ezt a feladatot. Az ultrahangot használó BAT-rendszer (B-mode Acquisition and Targeting) segítségével lehetőség van ionizáló sugárzás használata nélkül meghatározni a belsőszerv-mozgás hatására bekövetkező céltérfogat-elmozdulást (7. ábra). Hátránya, hogy a megfelelő képminőséghez a transzducert a beteghez kell szorítani, és az így keletkező nyomás önmagában is okozhat szervelmozdulást. Ezért a hibás pozíció meghatározás elkerüléséhez a felvételezést végző személynek nagy gyakorlattal kell rendelkeznie.



7. ábra: ultrahangos pozicionálás

Szintén a lágyszövetek jobb megjelenítését tette lehetővé a kilovolts képalkotó eszközök alkalmazása a sugárterápiában. A lineáris gyorsító mozgó elemeitől független, ortogonális felvételezést lehetővé tevő verifikációs rendszer segítségével néhány tized milliméter pontossággal korrigálható a beteg pozíciója. A képalkotás a padlóba vagy a plafonra szerelt kettő vagy négy Röntgensugár-forrás,

és a velük szembe helyezett digitális detektor-panelek segítségével történik (8. ábra). Ilyen rendszert elsődlegesen a sztereotaxiás sugárkezelések és a sugársebészeti kezelések során alkalmazunk, ahol a kis céltérfogat méret és a védendő szervek közelsége szubmilliméteres pontosságot igényel²⁵⁻²⁸.



8. ábra: ortogonális Röntgen-verifikáció

Az eddig ismertetett eszközökkel kétdimenziós, vagy kvázi-háromdimenziós (két 2D kép együttes feldolgozása) képalkotás végezhető, és az így nyert információ alapján három vagy hat szabadsági fokban (három transláció + három rotációs irány) van lehetőség a beteg pozíciójának korrigálására. Valós, háromdimenziós térfogati képalkotás végezhető a CT eszközök besugárzó bunkerén belüli, a lineáris gyorsítóval egy koordináta rendszerben való alkalmazásával. Három különböző technológiai megvalósítás létezik.

CT-on-rail-ről beszélünk, ha a besugárzó bunkerbe egy diagnosztikus célokra is használható, olyan hagyományos CT készülék kerül, mely síneken képes elmozdulni²⁹. A beteg fektetésére szolgáló kezelőasztal 180°-ban elforgatható, egyik végén a lineáris gyorsító helyezkedik el, másik végén a CT-on-rail (9.a. ábra). Képalkotás során a CT készülék a síneken egyenes vonalú egyenletes mozgást

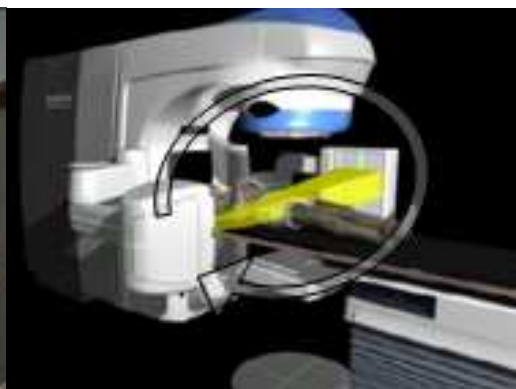
végez, miközben a kezelőasztal lapja mozdulatlan. A módszer nagy helyigényű, pontosságát korlátozza a kezelőasztal forgástengelyének esetleges stabilitási bizonytalansága. Előnye, hogy a diagnosztikus CT nagyon jó képalkotási minőségével dolgozhatunk. Ennek ellenére a módszer kevésbé elterjedt.



a)



b)



c)

9. ábra: CT-on-rail; MV-os és kV-os ConeBeam CT

Gyakrabban használt eszköz a megavoltos (MV) és a kilovoltos (kV) ConeBeam CT (CBCT). Mindkét esetben a lineáris gyorsító egyszeri teljes vagy

részleges körbefordításával készítjük el a CT felvételt. MV-os esetben a nagyenergiájú terápiás sugárnyalábot és félvezető detektoros EPID eszközt használjuk képalkotásra (9.b. ábra)³⁰⁻³². A jelenleg klinikai alkalmazásban működő kV-os CBCT-k esetében a terápiás sugárnyaláb főtengelyére merőleges képalkotási mező használatos (9.c. ábra)³³⁻³⁵. A MV-os módszer előnye, hogy csak az EPID mellé csak egy képfeldolgozó szoftverre van szükség, míg kV-os esetben egy Röntgen-forrásra, és egy újabb félvezető detektoros felvételező panelre is. MV-nál a terápiás és képalkotási sugármező azonossága a pontosságot növelheti, ám a MV-os sugárnyaláb gyengébb minőségű lágyszövet megjelenítést tesz lehetővé, mint a kV-os, ahol viszont a két sugármező forgási középpontjainak különbözősége okozhat pozíció meghatározási hibát³⁶. A beteg szervezetében található fém implantátumok képalkotási műterméket okoznak kV-os esetben, MV-nál ez nem jelentős. A beteg dózisterhelése MV-os képalkotással nagyobb, mint kV-os esetben. Látható, hogy mindkét rendszernek van előnye és hátránya³⁷. A gyakorlatban ezzel együtt a kV-os rendszer elterjedtebb. Előfordul a két rendszer egyidejű kombinációja is³⁸.

A szakirodalomban megtalálható a kV-os CBCT és az ortogonális Röntgen-verifikációs eszköz pontosságának összevetésének eredményeiről szóló közlemény. Megállapították, hogy ez utóbbi megfelelő elővigyázatossággal használva alternatívát jelenthet az elsővel szemben³⁹.

A képvezérelt sugárterápia eszközei nem csak a beteg pozícionálás hibáinak mérésére és korrigálására alkalmasak. Közülük néhány sikerrel használható a ciklikus belsőszerv-mozgásnak tekinthető légzőmozgás detektálására, követésére, és ezzel a terápiás besugárzás vezérlésére. Az ortogonális Röntgen-verifikációs eszköz, és a terápiás sugárnyalábra merőlegesen elhelyezett kV-os CBCT eszköz sugárforrása és detektorpanelje alkalmas arra, hogy a terápiás besugárzással egy időben, folyamatos kV-os átvilágítással detektálja az előzetesen a szervezetbe implantált, a lélegzetvétel hatására elmozduló jelölőmarkerek ciklikus mozgását. Az így detektált mozgás összhangban van az őt kiváltó lélegzetvétellel, ezért kiválóan alkalmas a besugárzás vezérlésre. A gyakorlatban ez a terápiás sugárzás megszagztatását jelenti, csak akkor történik besugárzás, ha a céltérfogat a kívánt lélegzetvételi fázisban, a megfelelő pozícióban van. Ezt a technikát hívjuk légzéskapuzásnak⁴⁰. A módszer infravörös detektor-rendszerrel kombinálva is

alkalmazható, ekkor a jelölőmarkerek mozgásának, és a beteg mellkasára helyezett infravörös visszaverő jelölők emelkedő-süllyedő mozgásának megfeleltetését követően már csak ez utóbbi alapján történik a kapuzás⁴¹. A módszer előnye, hogy nincs szükség folyamatos Röntgen-átvilágításra kezelés közben, s így kevesebb a beteg dózisterhelése. Ilyen összetételben a jelölőmarkerek megjelenítéséhez már alkalmazható a terápiás MV-os sugárnyaláb és az EPID kombinációja is.

3.3.2. A képvezérelt sugárterápia gyakorlati előnyei és hátrányai

A képvezérelt sugárterápia, és a betegpozíció ellenőrzésének és szükség szerinti korrigálásának igénye a minőségi sugárterápia szerves része. Az elmúlt évtizedekben a technológiai színvonal emelkedésével egyre pontosabb és hatékonyabb módszerek jelentek meg. A számítógépek teljesítményének növekedése az elmúlt tíz évben robbanásszerű fejlődést hozott, a képalkotás már nem csak ellenőrző funkciót, hanem számos esetben elengedhetetlen biztonsági eljárást is jelent. A képvezérelt sugárterápiás technikák széleskörű használatával csökkenthetők a céltérfogat meghatározáskor alkalmazott beállítási és mozgási biztonsági margók, csökkenthető a védendő szervek dózisterhelése. Végeredményben javítható a kezelés eredményessége és csökkenthető a nem kívánt mellékhatások kialakulásának valószínűsége. Mindezek pedig alapjául szolgálhatnak újabb sugárterápiás módszerek, és alternatív dozírozási sémák kialakításához. Meglátásom szerint egyetlen modern sugárterápiás központ sem nélkülözheti a fent ismertetett képalkotási eszközök valamelyikének használatát.

Feltételezésem szerint az említett IGRT technikák alkalmazásának az említett előnyök ellenére, módosító hatása van a leadott dóziszra. Feltevésem alapját a következőkben ismertetem.

3.4. Dózisszámítás

3.4.1. A besugárzási idő mértékegységei

A sugárkezelés egyik legfontosabb paramétere a terápiás dózis nagysága. A napi sugárdózis leadásához szükséges besugárzási idő pontos kiszámítása ezért lényeges feladat.

Radioaktív izotóppal működő besugárzó készülékek esetében szokásos időegységekben, percben és annak törtrészeiben adjuk meg a kezelési időt. Az izotóp aktivitását a felezési idő függvényében meghatározott időtartamig állandónak tekintjük. ^{60}Co izotóp esetén (felezési idő 5,26 év) 1-2 hétig, ^{192}Ir esetén (felezési idő 73,8 nap) általában 1 napig vehetjük állandónak az aktivitást⁴². Az állandó aktivitás időben állandó forraserősséget jelent, ezért adhatjuk meg a kezelési időt hagyományos (perc, századperc) idő mértékegységekben.

Az impulzusüzemben működő lineáris gyorsító esetén a besugárzási időt monitoregységekben (Monitor Unit – MU) adjuk meg, mert a forraserősség időben nem állandó, hanem impulzusszerűen változik. A készülék kalibrációjától függ, hogy 1 MU-hez milyen referencia körülmények között mekkora dózist rendelünk hozzá. A Nemzetközi Atomenergia Ügynökség (International Atomic Energy Agency – IAEA) TRS-398 ajánlása alapján a kalibrációt úgy célszerű elvégezni, hogy 1 MU alatt 100 cm forrás-felszín távolságban $10 \times 10 \text{ cm}^2$ -es mezőméret esetén dózismaximumban mérve 1 cGy dózis kerüljön leadásra⁴³. A dózisteljesítmény a készülék típusától függően változhat, általában $\sim 10\text{--}600 \text{ MU/perc}$, egyes esetekben akár 2000 MU/perc feletti üzemi dózisteljesítmény érhető el⁴⁴.

A kezelési idő (perc, MU) meghatározásakor számos tényezőt kell figyelembe venni, melyek különböző mértékben hatnak a számítás végeredményére. Napjainkban sokmagos processzorokkal felszerelt számítógépek bonyolult dózisszámítási algoritmusok segítségével pontos, háromdimenziós dózisszámítás végeznek a legkülönbözőbb módosító paraméterek figyelembe vételével. Ennek tárgyalása e dolgozat keretében nem célom. Az alapvető összefüggések megismeréséhez a legegyszerűbb, nyílt mezős, egy pontra vonatkoztatott dózisszámítást tekintettem át.

3.4.2. Dózisszámítás egy pontra, szimmetrikus nyílt mező esetén

Szimmetrikus nyílt mezőnek nevezzük azt a négyzet vagy téglalap alakú sugármezőt, melyet hagyományos kollimátorral, a mező főszámtengelyére nézve szimmetrikusan állítható mezőhatárolókkal (jaw-k) állítunk elő anélkül, hogy bármilyen mezőmódosító eszközt (éket, kompenzátor, takaró blokkot, multileaf-kollimátort, vagy intenzitás modulációt) alkalmaznánk.

Izocentrikus kezeléstről beszélünk, ha a beteget úgy pozícionáljuk, hogy a mezők forgástengelyeinek metszéspontja (az izocentrum) a szervezeten belül (általában a PTV közepében) helyezkedjen el, és ezzel együtt a dóziselőírás pontjának az izocentrumot választjuk. A sokmezős, modern, IGRT-vel kombinált besugárzási technikák esetén a klinikai rutinban ezt a geometriai elrendezést választjuk. Az izocentrumban leadott dózis az alábbi összefüggés alapján számítható ki⁴⁵:

$$D(z, c) = \dot{D}(z_R, c_R, f_R) \cdot U \cdot O_R(c) \cdot T(z, c)$$

ahol:

z	az izocentrum és a bőrfelszín távolsága, vagyis a gócmélység
c	a kezelési mezőméret az izocentrumban mérve
z_R	referenciamélység
c_R	a referencia mezőméret
f_R	a izocentrum és a sugárforrás távolsága
$\dot{D}(z_R, c_R, f_R)$	a referencia körülmények között mért dózisteljesítmény

$$\left(\frac{cGy}{MU} \right)$$

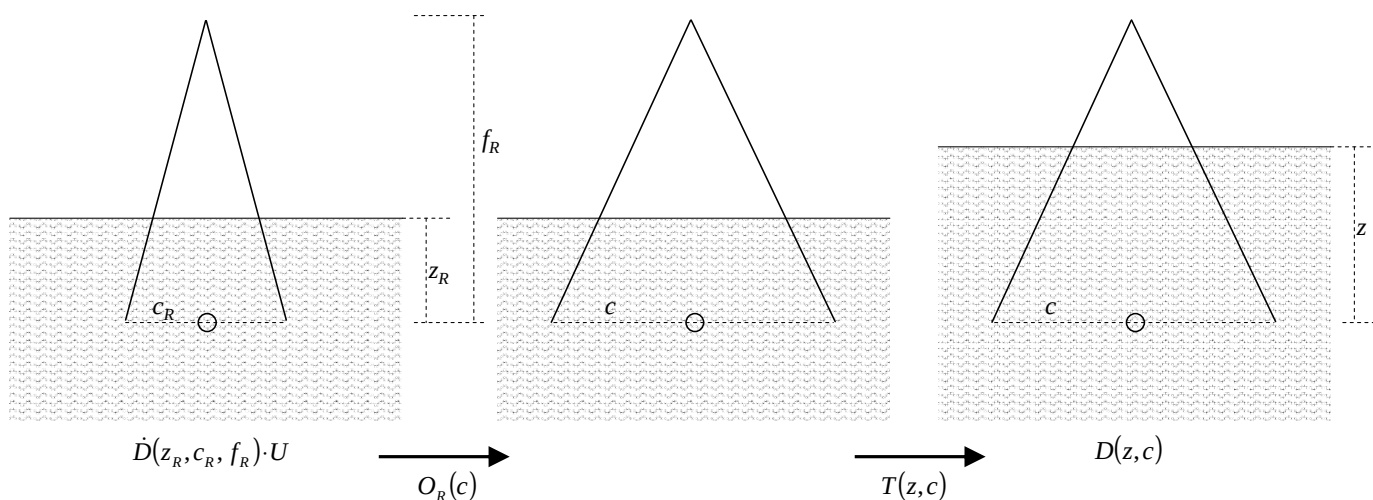
U	a D dózis leadásához szükséges monitoregységek száma
$O_R(c)$	az output ratio, mely megmutatja a dózisteljesítmény változását a mezőméret változás függvényében:

$$O_R(c) = \frac{D(z_R, c, f_R)}{D(z_R, c_R, f_R)}$$

$T(z, c)$

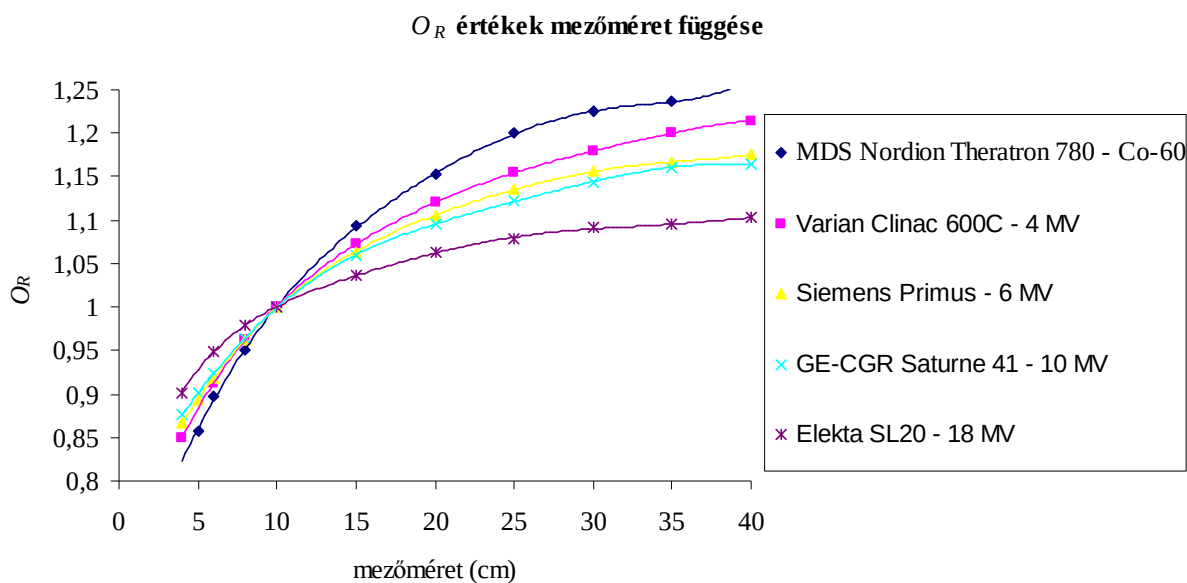
a tissue-phantom ratio, mely megmutatja a dózisteljesítmény változását a gócmélység változásának függvényében adott c mezőméret mellett:

$$T(z, c) = \frac{D(z, c, f_R)}{D(z_R, c, f_R)}$$

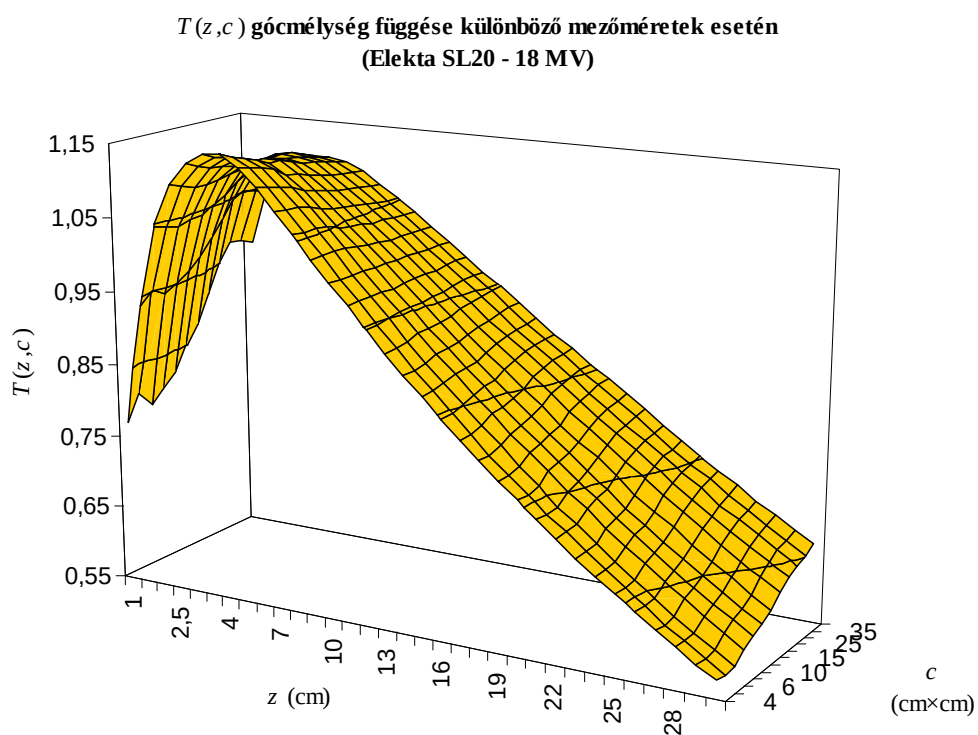


10. ábra: a leadott dózis kiszámítása

$\dot{D}(z_R, c_R, f_R)$ értékét izotópos berendezés esetén a forrás aktivitása (melyet a fent említett megszorításokkal állandónak tekinthetünk), lineáris gyorsítónál pedig a készülék kalibrációja határozza meg, ezért ez a referenciakörülmények között mért állandó nagyságú alapérték. $O_R(c)$ és $T(z, c)$ tipikus értékeire a 11. és 12. ábrák mutatnak példákat.



11. ábra: O_R értékek mezőméret függése⁴⁶



12. ábra: $T(z, c)$ gócmélység függése különböző mezőméretek esetén⁴⁷

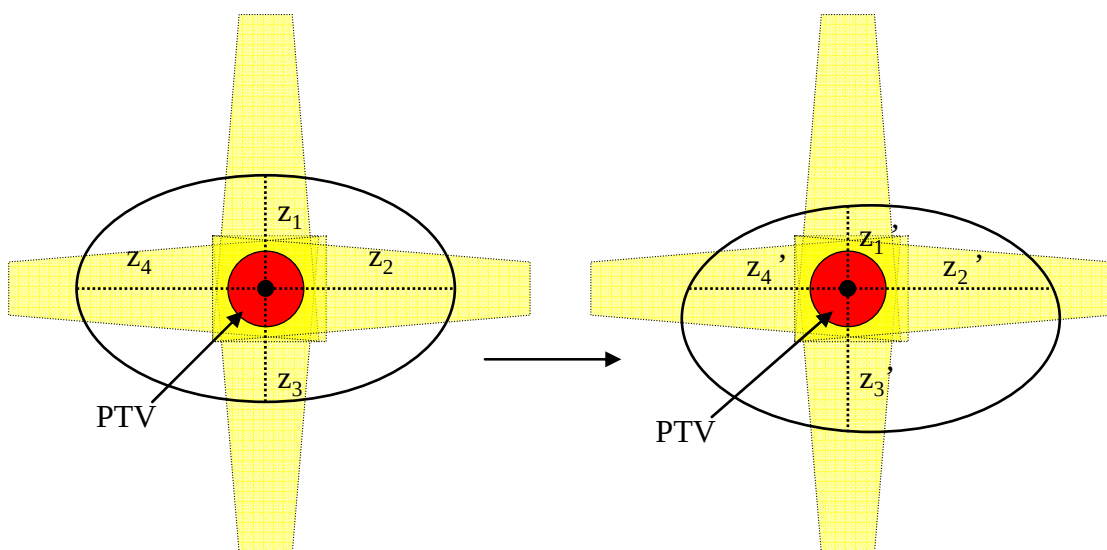
A fenti ábrákból látható, hogy ugyanazon dózisteljesítménnyel és ugyanannyi besugárzási idő alatt leadott dózis nagysága jelentősen függ a mezőmérettől (~ -

15% – +25% c_R mellett adott dózishoz képest), a gócmélységtől ($\sim -45\% - +15\%$ z_R mellett adott dózishoz képest), és az energiától.

További mezőmódosító eszközök (ék, kompenzátor, takaró blokk, multileaf-kollimátor, vagy intenzitás moduláció) természetesen tovább bonyolítják a dózisszámítás folyamatát, azonban a fent levont következtetés – miszerint a leadott dózist nagyban befolyásolja a mezőméret és gócmélység – ezekben az esetekben is fennáll.

3.4.3. Gócmélység változás IGRT esetén

Kismedence daganatok sugárkezelésekor a belsőszerv-mozgás következtében a céltérfogat a betegen belül elmozdul ahhoz a referencia helyzethez képest, melyet a besugárzás-tervezéskor a dózisszámításnál figyelembe vettünk. A céltérfogat elmozdulását kétféleképp vehetjük figyelembe: vagy kellően nagy ITV margót használunk a céltérfogat definiálásakor, vagy képvezérelt sugárterápiás eljárás alkalmazásával a beteget a céltérfogat elmozdulásával megegyező mértékben, de az ellenkező irányba mozdítjuk, s így a céltérfogatot visszamozgatjuk a sugármezők által meghatározott nagydózisú kezelési térfogatba. Így a céltérfogat pozíciója a sugármezőkhöz képes megfelelő lesz, mivel azonban a szervezeten belül elmozdult, az egyes mezőirányokból nézve más gócmélységbe került (13. ábra).



13. ábra: gócmélység változások a céltérfogat elmozdulásának hatására

E változás következtében a tervezetthez képest módosul az egyes mezők által a céltérfogatra leadott dózis nagysága.

4. Célkitűzés

A fentiek alapján felvetődött a kérdés, hogy IGRT technika alkalmazása során a valóságban a céltérfogatra leadott dózis nagysága mennyiben tér el a tervezettől? Továbbá azt is fontosnak tartottam megvizsgálni, hogy ez a hatás függ-e az egyes besugárzási technikáktól vagy választott mezőirányoktól? Munkám során választ kerestem arra is, hogy e dózishiba klinikai szempontból releváns mértékű-e, illetve függ-e egyéb tényezőktől? Megpróbáltam igazolni azt is, hogy az üreges védendő szervek (rectum, hólyag) telítettségének megváltozása is hatással van a leadott dózis nagyságára.

Ezen kérdések megválaszolásához egy olyan fantom modelljét alkottam meg, melyben szimulálhatók a belső szervek mozgásai. Előzetes információgyűjtéssel, főként a szakirodalom adatai és az Onkoterápiás Intézetben kezelt betegek geometriai jellemzői segítségével meg kívántam határozni a vizsgálati feltételeket is. Ide soroltam a belső szervek jellemző térfogatát, a jellemző térfogatváltozások mértékét, a helyzetbeli elmozdulások jellemző irányát és mértékét, valamint az egyes szervek kapcsolatát.

Az alábbiakban ismertetem az alkalmazott módszerek részletes leírását, az eredményeket valamint a következtetéseimet.

5. Eszközök és módszer

5.1. A vizsgált besugárzási célrégió sugárterápiás kezelési lehetőségei

Európában 100 daganatos férfibetegből 25-öt prosztatarákkal diagnosztizálnak⁴⁸. Épp ezért a múltban és jelenben is nagyon fontos szerepe van ezen daganatok kuratív kezelésének, aminek fontos része a sugárterápia.

Az 1990-es évek közepéig a legtöbb onkológiai központban 4 mezős besugárzási technikát használtak 60-70 Gy-es előírt dózissal. Ez a dózis a gyógyuláshoz számos esetben nem elegendő^{49,50}, viszont az ismert és várható nem kívánt mellékhatások előfordulási valószínűsége csökkentésének szüksége miatt behatárolt volt a magasabb dózis elérésének lehetősége^{51,52}. Az évtized végére elterjedő háromdimenziós, konformális technika (3D-CRT) a problémát valamelyest orvosolta, ám korai és késői mellékhatások csökkent számban ugyan, de még mindig jelentkeztek⁵³⁻⁵⁹. A napjainkban elterjedt intenzitás modulált sugárterápiás (IMRT) és intenzitás modulált ívterápiás (Intensity Modulated Arc Therapy – IMAT) technikák alakkövetőbb dóziseloszlás létrehozását teszik lehetővé a PTV körül. A védendő szervek ezért kevesebb dózist kapnak, így a PTV terápiás céldózisa megnövelhető a nélkül, hogy a mellékhatások előfordulásának valószínűsége emelkedne. A magasabb dózissal jobb lokális kontroll érhető el. A céltérfogat dózis-lefedettsége hasonló vagy jobb, mint hagyományos esetben, és kevesebb mellékhatás tapasztalható⁶⁰⁻⁶⁹.

A céltérfogat meghatározásakor alkalmazott mozgási biztonsági margó (ITV) csökkentésével az eredmények tovább javíthatók, mert így a védendő szervek kevesebb részét sugarazzuk be, aminek következtében tovább csökken a mellékhatások kialakulásának esélye. Ennek azonban feltétele a CTV mozgásának minél pontosabb figyelembe vétele a kezelése során. Ezt a feladatot különböző képalkotó eljárásokon alapuló, képvezérelt sugárterápiás technikák segítségével lehet megoldani⁷⁰⁻⁷⁵.

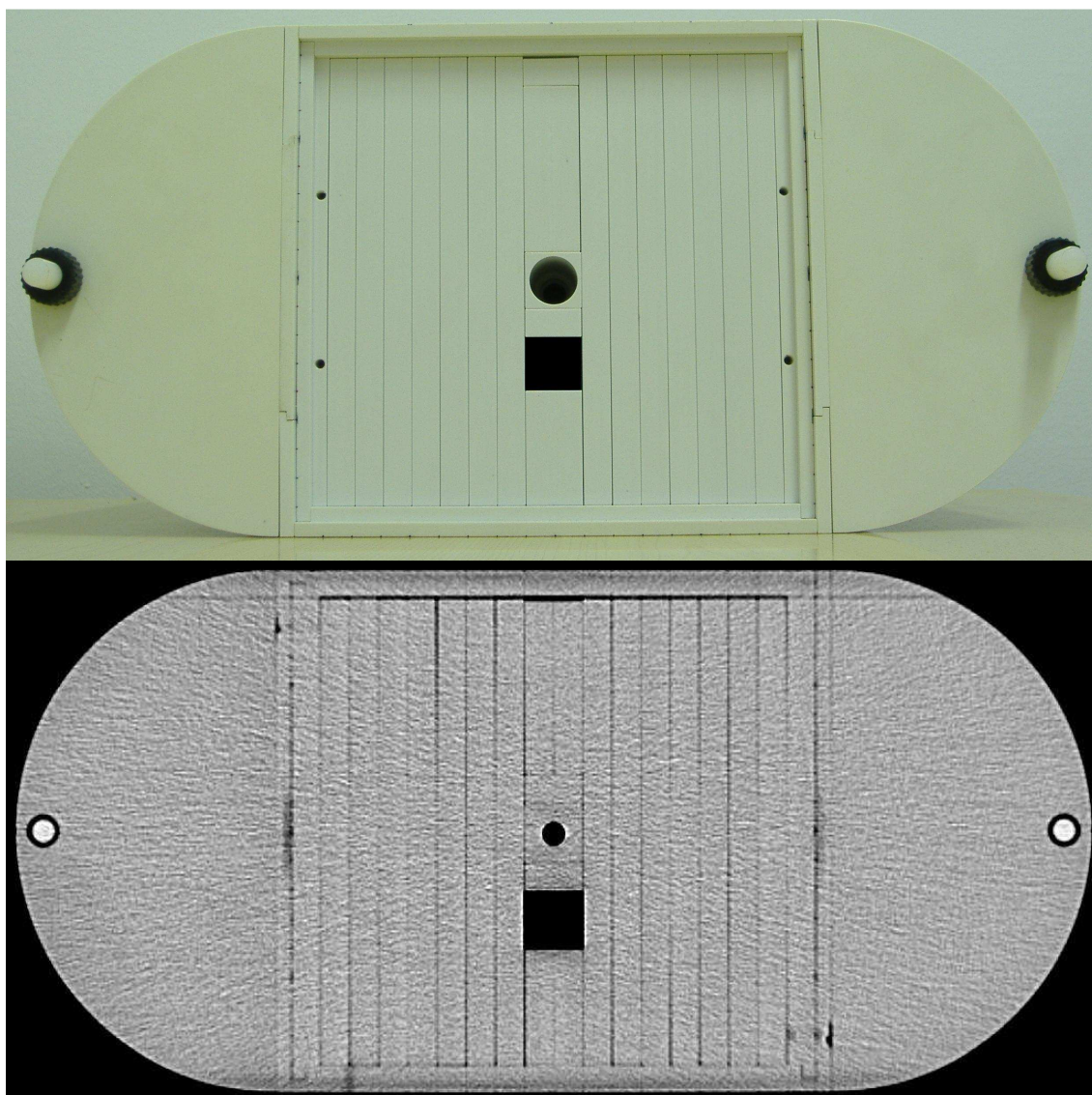
Egyik használatos módszer a már említett, ún. on-line korrekciós stratégia, mely során a beteg pozícióját minden kezelési napon ellenőrzik. A kezelőasztalt (és természetesen vele együtt a beteget) az adott napon mért, a belsőszerv-mozgás

következtében tapasztalható CTV elmozdulás nagyságával megegyező mértékben, de ellenkező irányba mozgatják. Így a céltérfogat a sugármezőkhöz képest megfelelő helyre kerül vissza. Ebben az esetben azonban az egyes kezelési mezők által leadott dózisokat a módosult betegpozíció következtében megváltozott gócmélység mellett módosítja a besugárzás tervezés során figyelembe vettől eltérő belső anatómiai elrendeződés (rectum és hólyag telítettség) is. A céltérfogat mozgásának elsődleges okozója ez utóbbi változás.

Egy inhomogén, változtatható összeállítású kismedence fantom segítségével modelleztem a belsőszerv-változásokat és mozgásokat. Azért választottam a kismedence régiót, mert a rendelkezésre álló eszközökkel az itt végbemenő mozgások modellezésére tudtam kialakítani a fantomot.

5.2. A fantom összeállítása és CT felvételezése

Egy víz-ekvivalens anyagból (C_8H_8 és $2,1\% \pm 0,2\%$ TiO_2 keveréke, tömegsűrűség: $1,045\text{ g/cm}^3$, elektronsűrűség: $3,386 \times 10^{23}\text{ e}^-/\text{g}$, CT-szám 10 mérés átlagából: 3,8 HU) készült IMRT tervek verifikációjára használatos kismedence fantomot használtam a hátán fekvő prosztata-tumoros beteg modelljeként⁷⁶. A fantom két részből állt. Egyik fele 1 cm vastag lapokból, melyek körvonala szabályos, hasonló egy ember testkörvonalához. A másik fele két nagyméretű ovoid elemből és egy különböző nagyságú elemekből kirakható kockából tevődik össze. Ez utóbbi részben alakítottam ki a prosztata és a rizikószervek modelljét. A fantom geometriai középpontjába egy gyárilag készített mérőüreget helyeztem el, melybe pontosan illeszkedik egy Farmer-típusú ionizációs kamra. Ezzel lehetővé vált a prosztata közepén a dózismérés. Az üreg alá 1 cm vastag fantom-kockát helyeztem, a prosztata szövet és a rectumfal modellezése céljából. Ez alá 2 cm levegő-ekvivalens polisztirol anyag került, mellyel a rectum gáztartalmát imitáltam. Ez az összeállítás volt a kiinduló állapot, mely alapján a besugárzási terveket készítettem (14. ábra).



14. ábra: a kiinduló fantom összeállítás

Lehetőség volt a polisztirol vastagságának és a mérőlyuk függőleges pozíciójának módosítására. Ez utóbbi a prosztata antero-posterior és postero-anterior irányú elmozdulását és egyidejűleg a hólyag telítettségének megváltozását is modellezte. A polisztirol vastagságának beállításával a rectum gáztartalom-változását lehetett szimulálni. A prostata cranialis és caudalis mozgásának modellezésére szimmetriai okok miatt ez a fantom nem alkalmas, vizsgálatom kizárólag a fel-le mozgásokra irányult.

A kiinduló állapotban Siemens SOMATOM Definition CT-készülékkel 3 mm-es rétegvastagsággal készült felvétel. A fantom ionizációs kamrával való felvételezését a tapasztalt artefakt hatások miatt elvetettem. A kiinduló koordináta-

rendszer fém markerek segítségével jelöltem ki, a fantom első craniális lapján, annak geometriai középpontjában.

5.3. Kontúrozás

A prosztatát és a rizikószerveket a TomoCON kontúrozó és képfuzionáló rendszer segítségével rajzoltam be. A CT szeleteken jól kivehető volt, hogy a mérőlyukba helyezhető ionizációs kamra aktív mérőtérfogata hol foglal helyet. E rész köré rajzoltam be prosztatát, alapul véve egy valós beteg prosztatájának méretét. A kritikus szerveket ugyanezen valós beteg alapján, a geometriai elhelyezkedéseket és méreteket alapul véve, a prosztatát kiindulópontnak tekintve minden axiális szeleten berajzoltam. Kontúroztam a femurfejeket, a hólyagot és a vesicula seminalis-t. A fantomba helyezett polisztirol körül fél cm-es falvastagságot belevéve berajzoltam a rectumot is. Ezt a prosztata superior végétől 4,5 cm-re craniálisan kezdtem és az inferior végtől 2,5 cm-re caudalisan fejeztem be. Ezután a teljes CT sorozatot és a kontúrkészletet DICOM-RT (Digital Imaging and Communications in Medicine – Radiation Therapy) formátumban exportáltam a besugárzás-tervező rendszerbe (PrecisePlan 2.03), ahol az IRCU 50 és 62 ajánlásait követve az RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) 0126 protokoll alapján meghatároztam a CTV-t és a PTV-t^{1,77}. A prosztata jelentette a GTV-t. A CTV tartalmazta a GTV-t és a kétoldali vesicula seminalis-t. A PTV-t a CTV térbeli kiterjesztésével készítettem el. Az alkalmazott margó minden irányban 1 cm volt, kivéve a rectum felé, amerre az Onkoterápiás Intézetben alkalmazott protokollnak megfelelően csak 0,5 cm-es margót használtam.

5.4. Besugárzás-tervezés

A besugárzási terveket 70,2 Gy térfogati átlagdózisra 1,8 Gy frakciókban terveztem meg a teljes PTV-re. Ha az ionizációs kamra aktív mérőtérfogatának igen kis méterét tekintjük ($0,65\text{ cm}^3$), akkor a dozimetriai mérések kivitelezhetők lettek volna a GTV-re való tervezés esetén is. Mivel azonban a valóságban a PTV-re készített tervekkel történnek a kezelések, elengedhetetlen volt valós, a gyakorlatban

használt méretű kezelési mezőkkel és tervekkel dolgozni ahhoz, hogy hiteles eredményeket kapjak.

A dózismegszorításokat az RTOG 0126 vizsgálati protokoll alapján, az általam tervezett összdózishoz hozzáigazítva határoztam meg⁷⁷. Ennek megfelelően a PTV-nek legalább 98%-a és a teljes CTV-nek meg kellett kapnia a 70,2 Gy-t, ezzel együtt a PTV 2%-nál nagyobb térfogatrésze nem kaphatott 75,1 Gy-nél nagyobb dózist. A hólyag és a rectum relatív térfogati tolerancia dózisait az 1. táblázat tartalmazza. A globális maximum dózis nem eshetett védendő szervbe.

1. táblázat: Védendő szervek tolerancia dózisa

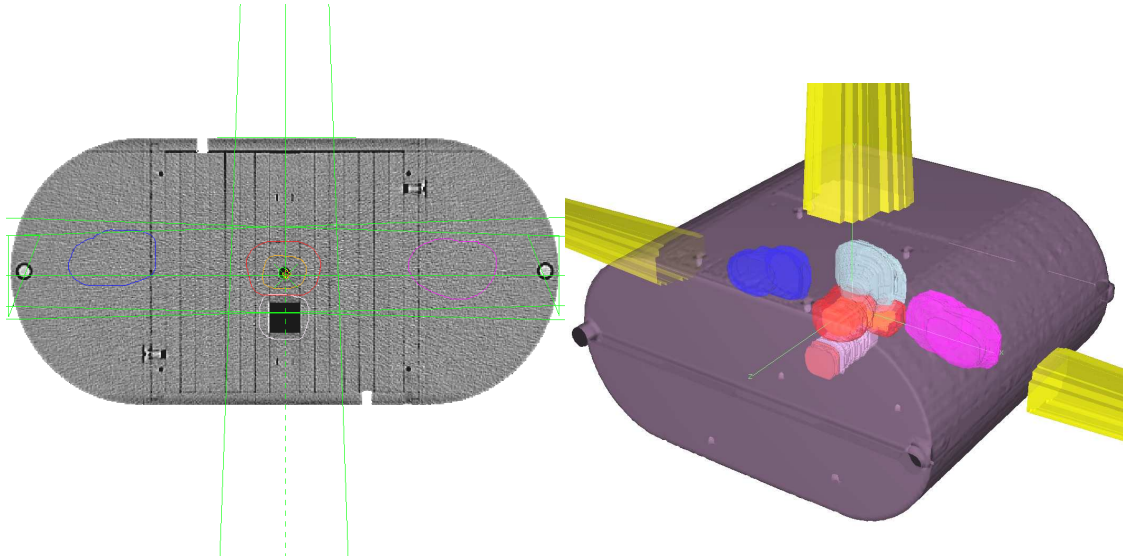
	a szerv 15%-ánál több nem kaphat nagyobb dózist, mint	a szerv 25%-ánál több nem kaphat nagyobb dózist, mint	a szerv 35%-ánál több nem kaphat nagyobb dózist, mint	a szerv 50%-ánál több nem kaphat nagyobb dózist, mint
hólyag	80 Gy	75 Gy	70 Gy	65 Gy
rectum	75 Gy	70 Gy	65 Gy	60 Gy

A besugárzási terveket a PrecisePlan 2.03 tervezőrendszerrel készítettem el, felhasználva a beépített OmniWedge®, IMRT workflow® és IMRT optimizer® modulokat. A dózisszámítást PencilBeam algoritmussal végeztem. Az izocentrumot az ionizációs kamra aktív mérőtérfogatának közepébe helyezem.

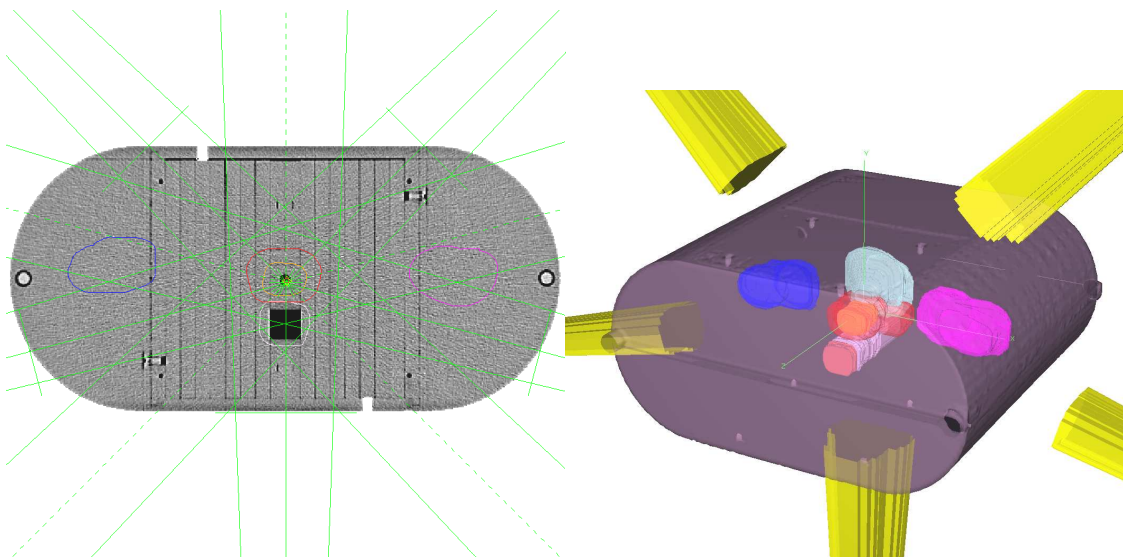
A 3D-CRT terv 18 MV fotonsugárzást használó hárommezős technika volt, mely egy anterioposterior (0°) és két opponáló laterális (90°, 270°) mezőt tartalmazott (15. ábra). Mindhárom mező alakját 1 cm vetületi vastagságú lamellákból álló multileaf-kollimátorral (Multi-Leaf Collimator – MLC) formáztam úgy, hogy mezőirányú nézetből a mező magába foglalja a PTV vetületi képét. A mező penumbra miatt 0,8 cm-es margót használtam a PTV körvonala és a mezők szélei között. A laterális mezőkben az inzentizás-profil 40°-os OmniWedge-el módosítottam.

A step-and-shoot „manuális IMRT” (mIMRT) tervet öt koplánáris, 6 MV-s fotonsugármezővel készítettem el. A mezők belépő iránya 45°, 105°, 180°, 255° és 315° volt (16. ábra). Inverz szegmens-alak optimalizáló algoritmus sajnos nem állt rendelkezésemre, ezért mezőnként hat szegmenst készítettem el kézi módszerrel. Mezőirányú nézetben az MLC alak és a PTV körvonala között 0,8 cm, 0,4 cm és

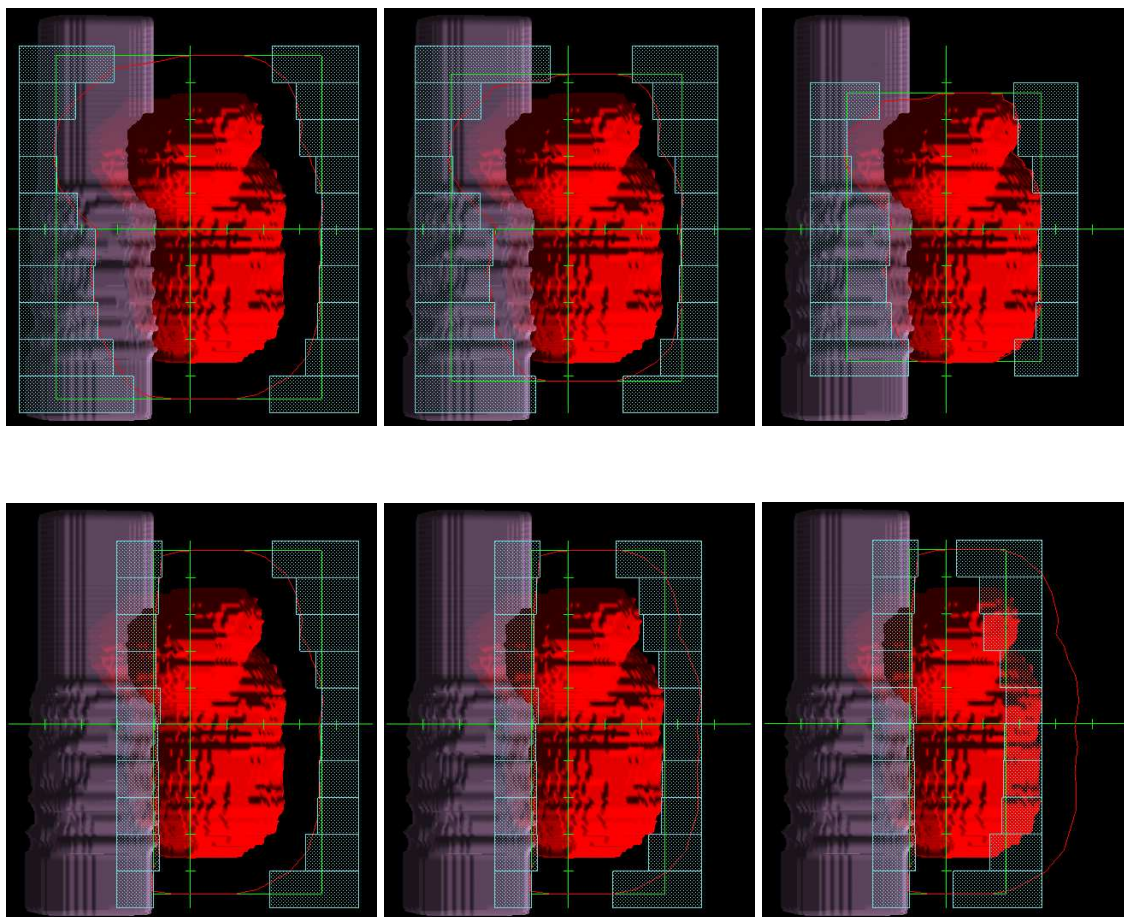
0 cm-es margókkal a teljes PTV-t befoglalva készült az első három szegmens. A másik három szegmensben a rectumot kitakarva a PTV körül 0,8 cm, 0 cm és -0,8 cm margókat használtam (17. ábra). A szegmenseket az Elekta IMRT workflow® segítségével készítettem el. A szegmenssúly optimalizálást egy inverz tervezési algoritmussal, az Elekta IMRT optimizer®-rel végeztem. A már korábban említett céldózist írtam elő a PTV-re, és a már szintén említett dózismegszorításokat alkalmaztam a védendő szervekre.



15. ábra: mezőelrendezés 3D-CRT terv estén



16. ábra: mezőelrendezés mIMRT terv estén



17. ábra: mezőszegmensek mIMRT terv esetén

5.5. Dózismérés

Az elkészült tervek alapján a fantom besugárzását Elekta Precise TS lineáris gyorsítóval végeztem el. A 3D-CRT és az mIMRT terv esetén is Scanditronix-Welhöffer FC65-P Farmer típusú ionizációs kamrával megmértem a keltett össztöltést nC-ban. Az IAEA TRS-398-as ajánlásában foglaltak alapján, a fantom anyagának vízekvivalenciáját felhasználva kiszámítottam az elnyelt dózist a tervezés során használt kiinduló fantom-összeállítás mellett⁴³. Ezeket az eredményeket rendelttem hozzá a tervezőrendszer által számított 1,8 Gy frakciódózishoz, és kiinduló értéknek tekintettem.

Ezután szimuláltam a szervmozgásokat a fantom összeállításának változtatásával. Méréseket végeztem csökkentett, normál és növelt polisztirol (rectum) térfogattal, illetve a mérőüreg (prosztata) 1 cm-es antero-posterior és postero-anterior irányú elmozdításával (18. ábra). A mérőlyuk elmozdítása miatt az

ionizációs kamra aktív térfogata nem esett az izocentrum pontjába, ezért a fantom helyzetét a kezelőasztal lapjának ellentétes irányú emelésével/süllyesztésével korrigáltam. Így összesen 7-7 mérési elrendezéssel végeztem méréseket, elrendezésenként háromszor, a 3D-CRT és az mIMRT terv esetén is.

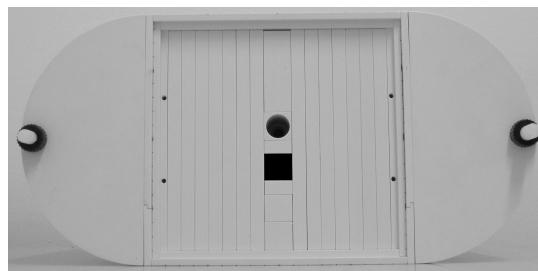
Ugyanezeket a méréseket elvégeztem továbbá 6 MV-s, egyszerű négyzetes mezőkkel is (Simple Square Beam – SSqB). $5 \times 5 \text{ cm}^2$ -es méretű mezőket használtam anteroposterior (AP, 0°), laterális (LAT, 90°) és posteroanterior (PA, 180°) irányokból. A mezőket külön-külön vizsgáltam. 50 MU-et adtam le minden mezőből, isocentrikus elrendezés mellett. A kiinduló fantom összeállítás mellett megmértem a kiindulási dózisokat, majd a fent említett módon szimuláltam a szervmozgásokat, és elvégeztem a méréseket mindhárom SSqB esetén.



a)
kiinduló összeállítás



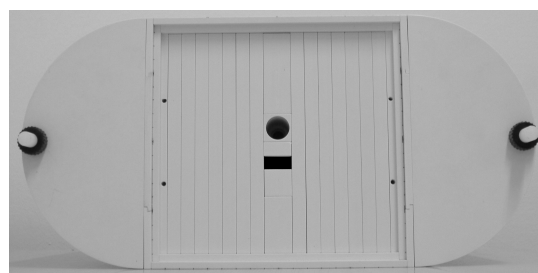
b)
 R_0, P_1



c)
 R_0, A_1



d)
 R_{-1}, P_1



e)
 R_{-1}, A_1



f)
 R_{+1}, P_1



g)
 R_{+1}, A_1

18. ábra: különböző fantom-összeállítások
rövidítések: R_0, R_{-1}, R_{+1} : kiinduló, csökkentett és növelt rectum térfogat
 A_1, P_1 : a mérőüreg 1 cm-es anterior és posterior irányú elmozdítása

6. Eredmények

A 2-6. táblázatokban foglalom össze az egyes besugárzások során mért eredményeket a szimulált szervmozgások szerinti bontásban. A táblázatokban az alábbi rövidítéseket használom:

SD szórás

R_0 kiindulási polisztirol térfogat

R_- csökkentett polisztirol térfogat

R_+ növelt polisztirol térfogat

A_1 1 cm-rel anterior irányba elmozdított mérőüreg

P_1 1 cm-rel posterior irányba elmozdított mérőüreg

A kiindulási fantom összeállítás során mért értékhez képest a dózishiba mértéke mIMRT terv esetében minden fantom összeállításban kevéssel 1% alatt volt. Kicsit magasabb, de hasonló 1% körüli eltérés mutatkozott 3D-CRT esetén. AP SSqB esetén dózis eltérés nagysága főként a mérőüreg helyzetétől függött, és bizonyos esetekben a 4,5%-ot is elérte. A PA SSqB mérésekor tapasztaltam a legnagyobb eltéréseket. A hiba nagysága függött a polisztirol méretétől és a mérőüreg helyzetétől is. Itt előfordult 9%-os eltérés is. LAT SSqB esetén tapasztaltam a legkisebb eltéréseket, 0,5% körüli hibákat mértem.

2. táblázat: Dózis eltérések a szervmozgások függvényében – 3D-CRT

		mért dózis (Gy)	$\pm$ SD (Gy)	eltérés a tervezett dózistól (%)	SD (%)
kiinduló összeállítás (tervezett)		1,834	$\pm 0,002$	-	-
R_0	A_1	1,855	$\pm 0,003$	+1,13	0,14
	P_1	1,814	$\pm 0,004$	-1,13	0,21
R_-	A_1	1,851	$\pm 0,002$	+0,93	0,08
	P_1	1,813	$\pm 0,002$	-1,14	0,13
R_+	A_1	1,851	$\pm 0,004$	+0,91	0,20
	P_1	1,805	$\pm 0,004$	-1,58	0,21

3. táblázat: Dózis eltérések a szervmozgások függvényében – mIMRT

		mért dózis (Gy)	±SD (Gy)	eltérés a tervezett dózistól (%)	SD (%)
kiinduló összeállítás (tervezett)		1,895	±0,050	-	-
R ₀	A ₁	1,904	±0,003	+0,44	0,16
	P ₁	1,894	±0,003	-0,05	0,13
R ₋	A ₁	1,884	±0,002	-0,60	0,11
	P ₁	1,883	±0,002	-0,67	0,12
R ₊	A ₁	1,912	±0,003	+0,88	0,14
	P ₁	1,910	±0,002	+0,79	0,08

4. táblázat: Dózis eltérések a szervmozgások függvényében – AP SSqB

		mért dózis (mGy)	±SD (mGy)	eltérés a tervezett dózistól (%)	SD (%)
kiinduló összeállítás (tervezett)		355,0	±1,5	-	-
R ₀	A ₁	370,3	±0,2	+4,32	0,05
	P ₁	340,3	±1,8	-4,12	0,51
R ₋	A ₁	370,4	±0,1	+4,35	0,03
	P ₁	340,3	±1,4	-4,13	0,39
R ₊	A ₁	370,6	±0,1	+4,39	0,02
	P ₁	339,8	±1,6	-4,27	0,44

5. táblázat: Dózis eltérések a szervmozgások függvényében – PA SSqB

		mért dózis (mGy)	±SD (mGy)	eltérés a tervezett dózistól (%)	SD (%)
kiinduló összeállítás (tervezett)		389,9	±1,0	-	-
R ₀	A ₁	374,2	±1,7	-4,03	0,43
	P ₁	405,4	±0,2	+3,98	0,05
R ₋	A ₁	390,1	±0,2	+0,04	0,04
	P ₁	423,4	±1,0	+8,59	0,24
R ₊	A ₁	361,2	±1,0	-7,35	0,26
	P ₁	391,2	±1,1	+0,34	0,28

6. táblázat: Dózis eltérések a szervmozgások függvényében – LAT SSqB

		mért dózis (mGy)	$\pm$ SD (mGy)	eltérés a tervezett dózistól (%)	SD (%)
kiinduló összeállítás (tervezett)		240,9	$\pm 0,4$	-	-
R ₀	A ₁	241,3	$\pm 0,8$	+0,18	0,35
	P ₁	241,5	$\pm 1,0$	+0,24	0,42
R ₋	A ₁	241,6	$\pm 1,0$	+0,28	0,41
	P ₁	239,7	$\pm 0,1$	-0,50	0,04
R ₊	A ₁	242,5	$\pm 0,8$	+0,65	0,31
	P ₁	241,7	$\pm 0,1$	+0,35	0,05

Összefoglalva elmondható, hogy a szimulált szervmozgások, a térfogati változások, és ezek korrekciója következtében a leadott dózis eltér a tervezett dózistól. A hiba mértéke különálló mezők vizsgálata esetén nagyban függ a sugármező irányától. Teljes, többmezős kezelés vizsgálata esetén azonban a hiba független a választott kezelési technikától (3D-CRT vagy mIMRT).

7. Tárgyalás

Wong és mtsai. írásukban bemutattak egy prosztatata sugárkezelés során használható, CT alapú szervmozgás korrekciós eljárást⁷⁸. Megvizsgálták a korrekció elmaradásának hatását a céltérfogat dózislefedettségére. Úgy találták, hogy a prosztatata frakcióközi mozgásának figyelmen kívül hagyása IMRT besugárzás esetén a céltérfogat pontjaiba leadott dózist jelentősen módosítja. Az előírt dózis 95-107%-a helyett csak 71-100% dózis kerül leadásra a céltérfogaton belül. Hasonló vizsgálatról számoltak be Bohmer és mtsai, Langen és mtsai, Letourneau és mtsai. illetve Oldham és mtsai^{70,73-75}. Ezek alapján felmerült a kérdés, hogy a beteg elmozdítása, a szervek helyzetének és méretének változása jelent-e a tervezettől eltérő nagyságú leadott dózist, és ha igen, milyen mértékben?

A szervmozgások szimulálásához szükségem volt egy fantomra, mely lehetővé teszi az egyes szervek méretbeli változásainak modellezését is. Low és mtsai. 1998-ban számoltak be egy általuk kifejlesztett verkifikációs fantomról, mely

kismedencei régióban lehetővé teszi a IMRT tervek dozimetriai ellenőrzését radiografikus filmek, ionizációs kamrák és termo-lumineszcens detektorok (Thermo Luminescent Detector – TLD) segítségével⁷⁹. 2005-ben jelent meg Gillis és mtsai. közleménye, amiben részletesen beszámolnak az Európai Sugárterápiás Társaság (European Society for Therapeutic Radiology and Oncology – ESTRO) QUASIMODO (Quality Assurance of Intensity Modulated Radiation Oncology) projektjének eredményeiről⁸⁰. A projekt során IMRT tervek dozimetriai verifikációját végezték Európa több sugárterápiás centrumában. A vizsgálatok során a beteget vízequivárens anyagból készült kismedence fantommal szimulálták. A mérésekhez Kodak EDR-2 filmeket és ionizációs kamrákat használtak. Mavroidis és mtsai. a tervezett és leadott dózisok közötti különbséget vizsgálták IMRT kezelések esetében⁸¹. A besugárzás tervezéshez és a mérésekhez ők is kismedence fantomot használtak. A fentiek miatt vizsgálatom során én is IMRT verifikációhoz tervezett kismedence fantommal és ionizációs kamrával (Scanditronix-Welhöffer FC65-P Farmer típusú) dolgoztam. A fantomot úgy állítottam össze, hogy háton fekvő beteg modellezését tegye lehetővé. Ennek oka, hogy a háton fekvés kényelmesebb a beteg számára, és ezzel együtt kevesebb prosztatamozgás tapasztalható, mint hason fekvő beteg esetén^{3,82-84}.

Az említett, hasonló vizsgálatok során statikus eseteket vizsgáltak, a belső szervek elmozdulásának modellezése nem volt cél. Az általam használt kismedence fantom korlátai épp itt jelentkeztek. Szimmetrikus felépítése miatt cranio-caudalis irányú szervmozgások modellezését nem tudtam elvégezni. A kismedence régióban található csontok elektron-denzitása a lágy szövetekénél kevésbé hasonlít a fantom anyagához. A csontok a beteg pozícionálása során elmozdulnak az izocentrumhoz képest, és így a leadott dózissra módosító hatással lehetnek. Ennek a hatásnak a mértékét nem tudtam vizsgálni.

Az mérőüreg kiinduló helyzetének azért választottam a fantom geometriai középpontját, mert egy valós beteg kismedencei axiális metszetképén a prosztata is nagyjából a kép geometriai középpontjában helyezkedik el, illetve annak környezetében mozog.

A mozgások jellegének és mértékének meghatározásához Keros és mtsai. írását vettem alapul³. Megállapították, hogy a prosztata függőleges elmozdulásának

jellegét befolyásolja a rectum telítettsége is, ám a mozgás nagysága, amplitúdója a hólyag telítettségétől függ. Zelefsky és mtsai. kimutatták, hogy a prostata anterior és posterior irányú elmozdulása az esetek legnagyobb részében 1 cm, vagy annál kicsit több⁴. Hasonló eredményre jutottak vizsgálatuk során Rosewall és mtsai, akik 7,6 mm-es átlagos AP irányú elmozdulást figyeltek meg⁵. Rimmer és mtsai. szintén hasonló, -11,9 – +14,4 mm AP irányú mozgást írtak le⁶. Jereczek-Fossa és mtsai. írásukban CT segítségével vizsgálták a szerv-elmozdulást⁷. Eredményeik AP irányban -5.1 – +7.8 mm között voltak. A mozgások mértékének modellezése céljából, a fenti kutatási eredmények ismeretében úgy alakítottam ki az általam használt fantomot, hogy abban 1 cm-es anterior és posterior irányú prosztatamozgásokat lehessen szimulálni.

Meg kellett határoznom a rectum térfogatában bekövetkező változások mértékét is azért, hogy a modell a még valósághűbb legyen. Koper és mtsai. 2004-ben a rectum illetve a rectumfal által kapott dózis és a rectalis vérzés kapcsolatát keresték⁸⁵. A vizsgált betegek rectum térfogata 25-200 cm³ között változott. Pinkawa és mtsai. 2006-ban a rectum telítettség hatását vizsgálták a prostata posterior irányú elmozdulására⁸⁶. A vizsgált betegek ~70%-ánál a rectum térfogata 50-120 cm³ között volt. Keros és mtsai. vizsgálatuk során 0-75-150 cm³ térfogatú rectumot szimuláltak³. A mérések során a polisztirol betét vastagságának változtatásával 61,9-92,3-126,7 cm³ rectum térfogatot tudtam szimulálni, amelyek illeszkednek a fent említett szakirodalmi adatokhoz.

A szakirodalomban számos helyen megtalálható, hogy milyen rizikószerveket szükséges bekontúrozni, és milyen margókat célszerű használni a PTV definiálásakor^{87,88}. Poortmans és mtsai. közleményt jelentettek meg az Európai Rákkutatási és -gyógyítási Szervezet (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – EORTC) által megfogalmazott, postoperatív prosztata besugárzás esetén ajánlott céltérfogat-meghatározási iránymutatásokról⁸⁹. 2004-ben jelent meg az RTOG 0126 vizsgálati leírás, melyben szintén találhatók iránymutatások a CTV és a PTV meghatározásához⁷⁷. Vizsgálatom során ez utóbbit vettem alapul. Bekontúroztam a femurfejeket, a hólyagot, a rectumot az anus-t, és a már említett módon a prosztatát, a vesicula seminalis-t, a CTV-t és a PTV-t.

A 3D-CRT besugárzási terv elkészítésekor a klasszikus négymezős „box” technikát vettem alapul. A posteroanterior irányú mezőt eltávolítottam, ennek kompenzálására az egymással szemben álló laterális mezőkbe 40°-os éket tettem. Ezzel sikerült csökkenteni a rectumdózist. Az IMRT terv elkészítésekor használt mezőelrendezés alapjául Zelefsky és mtsai. közleménye szolgált⁹⁰. Ők hason fekvő betegek kapcsán végeztek kutatást, ezért az ő mezőirányaikat 180°-kal elforgattam, hogy illeszkedjenek az én háton fekvő beteget modellező fantomomhoz. Ezért az általam IMRT-nél használt mezőirányok végül 45°, 105°, 180°, 255° és 315° voltak. A prosztata daganatok modern teleterápiája alatt többen az IGRT-IMRT kombinációt értik, azonban Sebestyén és mtsai, valamint Gulybán és mtsai. kimutatták, hogy bizonyos esetekben a hagyományos, 3D-CRT technikának is van létjogosultsága az IMRT mellett^{91,92}. Ezért vizsgálgódtam 3D-CRT esetben is.

Boehmer és mtsai. összegezték a klinikai gyakorlatban elterjedt pozíció verifikációs és korrekciós IGRT technikákat⁷⁰. Beszámoltak a prosztatába ültetett arany jelölők napi helyzete alapján, ortogonális portálképek segítségével történő korrekciójának lehetőségéről. E mellett leírták a CBCT felvételezés alapján végzett, közvetlenül a prosztata elmozdulás lágyszöveti képfúzióval történő meghatározásán alapuló technikát is. Mindkét esetben arról van szó, hogy a prosztata, vagy az abba ültetett jelölők napi elmozdulásának megfelelő mértékben, de ellenkező irányba mozdítjuk a beteget. Ezt a gyakorlatban elterjedt módszert modelleztem úgy, hogy a fantomban az elképzelt prosztata közepén lévő mérőüreget én magam mozdítottam el, így a szükséges korrekció mértékének és irányának ismeretében nem volt szükség képalkotó eljárásra.

A méréseket Farmer típusú ionizációs kamrával végeztem, melynek aktív mérőtér fogata 0,65 cm³. A tervezés során olyan méretű és alakú mezőket használtam, melyek hasonlóak a klinikai gyakorlatban használt mezőkhöz. Az ICRU referencia pontot úgy kellett megválasztanom, hogy az oda adott dózis jellemezze a teljes PTV-re jutó dózist¹. Referencia pontnak az izocentrumot választottam, ami megfelelt az említett követelménynek. Az izocentrumot a tervezéskor a mérőlyukba illeszkedő ionizációs kamra aktív mérőpontjának pozíciójába helyeztem. Így lehetőség volt a valóságban alkalmazott mezők által, az ICRU referencia pontba adott dózis mérésére. A teljes PTV által kapott dózis mérése az én mérési

összeállításommal igen bonyolult és pontatlan lett volna. Filmekkel csak 1 cm-enként felvett síkokban lett volna lehetőség síkbeli dóziseloszlást mérni, és azt pontatlanabban, mint az ionizációs kamrával. A két mérőeszköz által adott eredményeket egy tüdőbesugárzással kapcsolatos vizsgálat során Brugmans és mtsai. vetették össze⁹³. Ők 2%-os maximális eltérést találtak az ionizációs kamrával és a filmmel mért dózisek között, illetve a filmmel végzett mérés reprodukálhatóságát vizsgálva is ugyanezt az eredményt kapták. Ez a 2%-os hibalehetőség nagyobb, mint az általam kimutatott dózis-eltérések többsége, vagyis a filmek hibája nagyobb, mint a várható mért értékek. Ezért erre a mérési célra a film nem alkalmas. A vizsgálat során használt fantomban térfogati dózismérésre pedig egyáltalán nincs lehetőség.

Hasonló céllal végzett kutatásokról szóló beszámolók találhatók a szakirodalomban. Song és mtsai. három különböző IGRT technika leadott dózisa gyakorolt hatását vizsgálták⁹⁴. A besugárzást egyszerűsített intenzitás modulált ívterápiával hajtották végre (Simplyfied Intensity Modulated Arc Therapy – SIMAT). Az általam modellezett IGRT technika megegyezik az általuk vizsgált három közül az egyikkel, melyet ők „CTV módszernek” neveztek. Az én vizsgálatom azonban több besugárzási technika (3D-CRT, step-and-shoot IMRT, SSqB-k) dózismódosító hatására is kiterjedt.

Hsu és mtsai. kimutatták, hogy a prosztatata elmozdulásának korrigálását célzó, napi on-line korrekciós IGRT technikának a kismedencei nyirokcsomókra jutó dózist módosító hatása elhanyagolható⁹⁵. Hasonló eredményről számoltak be Kupelian és mtsai, akik a prosztatára és a környező védendő szervekre adott dózis megváltozásának mértékét vizsgálták megavoltos CBCT alapú IGRT-vel vezérelt helikális Tomoterápia esetén⁹⁶. Mindkét említett esetben CT felvételt készítettek a betegről a kezelési napokon, melyeken a prosztatata és a védendő szervek a tervezettől eltérő pozícióban és/vagy térfogattal jelentek meg. Számítógépen, besugárzás-tervező programban a kezelési mezők izocentrumát a kívánt helyre mozdították, ezzel szimulálva a szervmozgás korrekcióját szolgáló betegmozgatást. Az új izocentrum pozícióban számítógépes algoritmussal számították ki a módosult dóziseloszlást, és a céltérfogatra, illetve a védendő szervekre elméletileg leadott dózist. A dózishiba meghatározást fizikai mérésekkel egy olyan fantomon végeztem,

mely a valós klinikai helyzetet hivatott modellezni. A mért eredményeim az említett szerzők által leírtakhoz hasonlóak voltak. Ezért úgy gondolom, hogy az általam alkotott modell kellően valósághű, ezzel együtt nem korlátozódik számítógépes kalkulációkra.

Liu és mtsai. kimutatták, hogy lágyszövet alapú pozícionálás esetén, a háton fekvő és a hason fekvő helyzetben, a céltérfogat számára biztosítható dózis lefedettségek közötti különbség gyengén szignifikáns⁹⁷. Arra a következtetésre jutottak, hogy a fektetési helyzet megválasztása IGRT használata mellett csak klinikailag irreleváns változásokat idéz elő. Ezért úgy gondolom, hogy a háton fekvő beteget modellező fantomon végzett mérések eredményei ebből a szempontból is alkalmazhatóak valós klinikai esetekre.

Fogliata és mtsai. közleményében látható, hogy kisebb elektron-denzitású szövetekben (pl. tüdőben) a mélydózis eloszlás megváltozik, kisebb dózis kerül leadásra, mint a lágyszövetekben⁹⁸. A lágyszövet-tüdő átmenetet követően egy gyors dózis esés következik be, a tüdő-lágyszövet átmeneti határ után pedig megjelenik egy második felépülési régió, mielőtt elérnénk az eredeti dózis-szintet. Ez a jelenség nagyenergiájú (15-18 MV) fotonsugárzás esetén intenzívebben jelentkezik, de kis energián (6 MV) is megfigyelhető. Ezzel magyarázható, hogy az általam vizsgált PASSqB által leadott dózis eltérése a tervezettől függ a rectum telítettségének mértékétől is. A rectum-prosztata határ után a második felépülési régióba esik a prosztata egy része, ezért a leadott dózis kisebb, mint gázzal nem telt rectum esetében.

8. Összefoglalás, következtetések

A daganatos betegek sugárkezelése során, a belsőszerv-mozgás következtében a daganat helyzete minden kezelési napon eltér a besugárzás-tervezés során használt natív CT-n látható, kiinduló pozíciótól. Hagyományos besugárzási technikáknál a nagyobb mozgási biztonsági margó biztosítja, hogy a szervmozgások miatt a CTV ne legyen aluldozírozva. A szervmozgások IGRT alapú követésével és a geometriai korrekciókkal a biztonsági margó méretét lehet csökkenteni, ami a védendő szervek dózisterhelése szempontjából előnyös. Arra a kérdésre kerestem a választ, hogy ha a belsőszerv-mozgást egyszerűen a beteg ellenkező irányban való elmozdításával korrigáljuk, akkor megváltozik-e a céltérfogatra leadott dózis nagysága, és ha igen, akkor milyen mértékben? Kutatásom során prosztatata daganatos betegek kezelésekor előforduló esetleges dózis hibára koncentráltam.

A szükséges mérések elvégzéséhez készítettem egy kismedence fantomot, melyben a rectum és a hólyag méretének, valamint a prosztatata függőleges pozíciójának változásait lehet a valóságnak megfelelően modellezni. Ezen kívül lehetőség van dózismérésre is a modell-prostatata középpontjában. Prostatata daganatos beteg kezelését és belsőszerv-mozgásait szimuláltam.

A vizsgált besugárzási elrendezéseknél sikerült kimutatnom az IGRT technika céltérfogat-dózist módosító hatását. Bebizonyítottam, hogy a gyakorlatban is alkalmazott, általam elemzett kezelési technikák esetében, ahol több mező összegződése alakítja ki a dóziseloszlást, a dóziszváltozás mértéke klinikailag irreleváns kicsi. A különálló mezők vizsgálata során azonban arra az eredményre jutottam, hogy a különböző irányból érkező mezők által adott dózisok különböző mértékben változnak meg, és ez a változás egyes irányok esetén igen nagy lehet. A hólyag irányából érkező mezők dózisára leginkább a hólyag méretében és prosztatata helyzetében bekövetkezett változás van hatással. A rectum irányából érkező mezők dózisértékét ezen kívül a rectum méretének változása is befolyásolta. Ezek alapján megállapítottam azt is, hogy a besugárzás-tervezés során, a mezőirányok megválasztásakor körültekintően kell eljárni, lehetőség szerint kerülni kell a rectum irányából érkező mezőket.

A pécsi Onoterápiás Intézetben jelenleg kétdimenziós MV-os portálkép felvételek segítségével történik a betegek pozíciójának rendszeres ellenőrzése és szükség szerinti korrekciója. Intézetünkben Sebestyén Zsolt kutatásai alapján az alacsony rizikójú prosztata daganatos betegek teljes kezelését, illetve a közepes és magas rizikójú betegek boost kezelését olyan ötmezős technikával végezzük, melyben elsősorban lateralis mezőket alkalmazunk. Kutatási eredményeim – különösképp a körültekintő mezőirányválasztás fontosságára vonatkozó következtetésem – az eredetitől eltérő szemszögből is igazolták a többségében lateralis mezők létjogosultságát, és megerősítettek bennünket abban, hogy a bevezetett új kezelési technika jó választás az említett betegcsoportok esetében.

A kimutatott hatás teljes mértékben eliminálható, ha ún. adaptív sugárterápiás kezelést (Adaptive Radiation Therapy – ART) végzünk. Ilyen kezeléseknél a kezelés előtt készült képfelvétel – általában CBCT – alapján újraszámítják a dóziseloszlást a módosult anatómiai viszonyok mellett, és az aznapra módosított, egyedi terv alapján történik meg a besugárzás. Ez a technika azonban rendkívül munka-, idő- és erőforrás-igényes, ezért a mindennapi rutinban csak akkor alkalmazható, ha rendelkezésre állnak a megfelelő feltételek. Ezzel együtt az egyik legmodernebb kezelési típusnak tartom, melynek rutinszerű alkalmazása a jövőben tovább növelheti a sugárterápia pontosságát.

9. Irodalom

1. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) Report 50 and 62, Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. ICRU News **1993-1999**.
2. http://www.ilo.org/safework_bookshelf/english?content&nd=857170560, **2011**.
3. Keros L, Bernier V, Aletti P, és mtsai. Qualitative estimation of pelvic organ interactions and their consequences on prostate motion: Study on a deceased person. Med Phys **2006**; 33:1902-1910.
4. Zelefsky MJ, Crean D, Mageras GS, és mtsai. Quantification and predictors of prostate motion variability in 50 patients evaluated with multiple CT scans during conformal radiotherapy. Radiother Oncol **1999**; 40:129-133.
5. Rosewall T, Chung P, Bayley A, és mtsai. A randomised comparison of interfraction and intrafraction prostate motion with and without abdominal compression. Radiother Oncol **2008**; 88:88-94.
6. Rimmer YL, Burnet NG, Routsis DS, és mtsai. Practical issues in the implementation of image-guided radiotherapy for the treatment of prostate cancer within a UK department. Clin Oncol **2008**; 20:22-30.
7. Jerezek-Fossa BA, Cattani F, Garibaldi C, és mtsai. Transabdominal ultrasonography, computed tomography and electronic portal imaging for 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. Strahlenther Oncol **2007**; 183:610-616.
8. Qi XS, White J, Rabinovitch R, és mtsai. Respiratory organ motion and dosimetric impact on breast and nodal irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys **2010**; 78:609-617.
9. Kovacs A, Hadjiev J, Lakosi F, és mtsai. Dynamic MR based analysis of tumor movement in upper and mid lobe localized lung cancer. Pathol Oncol Res **2009**; 15:269-277.
10. Stroom JC, de Boer HCJ, Huizenga H, és mtsai. Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy treatment planning by means of coverage probability. **1999**; 43:905-919.

11. van Herk M, Remeijer P, Rasch C, és mtsai. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2000**; 47:1121-1135.
12. Bel A, van Herk M, Bartelin H, és mtsai. A verification procedure to improve patient set-up accuracy using portal images. *Radiother Oncol* **1993**; 29:253-260.
13. De Boer JCJ, Heijmen BJM A protocol for the reduction of systematic patient set-up errors with minimal portal imaging workload. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2001**; 50:1350-1365.
14. Bel A, Vos PH, Rodrigus PT, és mtsai. High-precision prostate cancer irradiation by clinical application of an off-line patient set-up correction procedure, using portal imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **1996**; 35:321-332.
15. de Boer HC, Heijmen BJ. eNAL: an extension of the NAL setup correction protocol for effective use of weekly follow-up measurements. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2007**; 67:1586-1595.
16. Kovács P, Sebestyén Zs, Farkas R, és mtsai. A képvézérelt sugárterápia formái és alkalmazása. *Egészség Akadémia* **2011**; nyomtatásban
17. Roth RJ. Megavolt portal radiography using film a xerox techniques. *Radiol Technol* **1964**; 36:65-69
18. Galkin BM, Wu RK, Suntharalingam N. Improved technique for obtaining teletherapy portal radiographs with high-energy photons. *Radiology* **1978**; 127:828-830.
19. Keller BE. Electron-beam radiographs. *Radiology* **1978**; 128:830-831.
20. van Arsdale E. Simple modification of a radiation therapy table for portal film radiographs. *Radiol Technol* **1983**; 54:476-478.
21. van Tienhoven G, Lanson JH, Crabeels D, és mtsai. Accuracy in tangential breast treatment set-up: a portal imaging study. *Radiother Oncol* **1991**; 22:317-322.
22. el-Gayed AA, Bel A, Vijlbrief R, és mtsai. Time trend of patient setup deviations during pelvic irradiation using electronic portal imaging. *Radiother Oncol* **1993**; 26:162-171.

23. Hunt MA, Schultheiss TE, Desobry GE, és mtsai. An evaluation of setup uncertainties for patients treated to pelvic sites. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **1995**; 32:227-233.
24. Vigneault E, Pouliot J, Laverdière J, és mtsai. Electronic portal imaging device detection of radioopaque markers for the evaluation of prostate position during megavoltage irradiation: a clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **1997**; 27:449-454.
25. Jin JY, Yin FF, Tenn SE, és mtsai. Use of the BrainLAB ExacTrac X-Ray 6D system in image-guided radiotherapy. *Med Dosim* **2008**; 33:124-134.
26. Wurm RE, Erbel S, Schwenkert I, és mtsai. Novalis frameless image-guided noninvasive radiosurgery: initial experience. *Neurosurgery* **2008**; 62:A11-17; A17-18.
27. van Santvoort J, Wiggeraad R, Bos P. Positioning accuracy in stereotactic radiotherapy using a mask system with added vacuum mouth piece and stereoscopic X-ray positioning. . *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2008**; 72:261-267.
28. Takakura T, Mizowaki T, Nakata M, és mtsai. The geometric accuracy of frameless stereotactic radiosurgery using a 6D robotic couch system. *Phys Med Biol* **2010**; 55:1-10.
29. Oita M, Takegawa Y, Yagi H, és mtsai. Quality control (QC) of CT on rail system (FOCAL Unit) with a micro-multi leaf collimator (mMLC) using new GafChromic film for stereotactic radiotherapy. *Nippon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi* **2006**; 62:711-713.
30. Ford EC, Chang J, Mueller K, és mtsai. Cone-beam CT with megavoltage beams and an amorphous silicon electronic portal imaging device: potential for verification of radiotherapy of lung cancer. *Med Phys* **2002**; 29:2913-2924.
31. Seppi EJ, Munro P, Johnsen SW, és mtsai. Megavoltage cone-beam computed tomography using a high-efficiency image receptor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2003**; 55:793-803.
32. Morin O, Gillis A, Chen J, és mtsai. Megavoltage cone-beam CT: system description and clinical applications. *Med Dosim* **2006**; 31:51-61.

33. Jaffray DA, Siewerdsen JH, Wong JW, és mtsai. Flat-panel cone-beam computed tomography for image-guided radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2002**; 53:1337-1349.
34. McBain CA, Henry AM, Sykes J, és mtsai. X-ray volumetric imaging in image-guided radiotherapy: the new standard in on-treatment imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2006**; 64:625-634.
35. Oelfke U, Tücking T, Nill S, és mtsai. Linac-integrated kV-cone beam CT: technical features and first applications. *Med Dosim* **2006**; 31:62-70.
36. Sharpe MB, Moseley DJ, Purdie TG, és mtsai. The stability of mechanical calibration for a kV cone beam computed tomography system integrated with linear accelerator. *Med Phys* **2006**; 33:136-144.
37. Korreman S, Rasch C, McNair H, és mtsai. The European Society of Therapeutic Radiology and Oncology-European Institute of Radiotherapy (ESTRO-EIR) report on 3D CT-based in-room image guidance systems: a practical and technical review and guide. *Radiother Oncol* **2010**; 94:129-144.
38. Wertz H, Stsepankou D, Blessing M, és mtsai. Fast kilovoltage/megavoltage (kVMV) breathhold cone-beam CT for image-guided radiotherapy of lung cancer. *Phys Med Biol* **2010**; 55:4203-4217.
39. Chang Z, Wang Z, Ma J, és mtsai. 6D image guidance for spinal non-invasive stereotactic body radiation therapy: Comparison between ExacTrac X-ray 6D with kilo-voltage cone-beam CT. *Radiother Oncol* **2010**; 95:116-121.
40. Wurm RE, Gum F, Erbel S, és mtsai. Image guided respiratory gated hypofractionated Stereotactic Body Radiation Therapy (H-SBRT) for liver and lung tumors: Initial experience. *Acta Oncol* **2006**; 45:881-889.
41. Willoughby TR, Forbes AR, Buchholz D, és mtsai. Evaluation of an infrared camera and X-ray system using implanted fiducials in patients with lung tumors for gated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2006**; 66:568-575.
42. Faiz M. Khan: *The Physics of Radiation Therapy*, 3. kiadás, 358. o, **2003**, Lippincott Williams & Wilkins

43. International Atomic Energy Agency, Technical Report Series No. 398, **2000**.
44. <http://www.variantruebeam.com/press/index.html>, **2011**.
45. Dutreix A, Bjärngard BE, Brider A és mtsai, European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Booklet No. 3 Monitor unit calculation for high energy photon beams, 1. kiadás, 38. o, **1997**.
46. Mijnheer B, Brider A, Garibaldi C, és mtsai, European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Booklet No. 6 Monitor unit calculation for high energy photon beams – practical examples, 1. kiadás, 23. o, **2001**.
47. Mijnheer B, Brider A, Garibaldi C, és mtsai, European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Booklet No. 6 Monitor unit calculation for high energy photon beams – practical examples, 1. kiadás, 55. o, **2001**.
48. Jemal A, Siegel R, Ward E, és mtsai. Cancer statistics, **2008**. CA Cancer J Clin 2008;58:71-96.
49. Hanks GE, Leibel SA, Krall JM, és mtsai. Patterns of care studies: dose-response observations for local control of adenocarcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys **1985**;11:153-7.
50. Hanks GE, Martz KL, Diamond JJ. The effect of dose on local control of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys **1988**;15:1299-305.
51. Nguyen LN, Pollack A, Zagars GK, és mtsai. Late effects after radiotherapy for prostate cancer in a randomized-doseresponse study: results of a self-assessment questionnaire. Urology **1998**;51:991-7.
52. Smit WG, Helle PA, van Putten WL, és mtsai. Late radiation damage in prostate cancer patients treated by high dose external radiotherapy in relation to rectal dose. Int J Radiat Oncol Biol Phys **1990**;19:23-9.
53. Sandler HM, Peret-Tamayo C, Ten Haken RK, és mtsai. Dose escalation for stage C (T3) prostate cancer: minimal rectal toxicity observed using conformal radiotherapy. Radiother Oncol **1992**;23:53-4.

54. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, és mtsai. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **1998**;41:491-500.
55. Hanks GE, Hanlon AL, Schultheiss TE, és mtsai. Dose escalation with 3D conformal treatment: five year outcomes, treatment optimization, and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **1998**;41:501-10.
56. Ryu JK, Winter K, Michalski JM, és mtsai. Interim report of toxicity from 3D radiation therapy (3D-CRT) for prostate cancer on 3DOG/RTOG 94-06, level III (79.2 Gy). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2002**;54:1036-46.
57. Michalski JM, Purdy JA, Winter K, és mtsai. Preliminary report of toxicity following 3D radiation therapy for prostate cancer on 3DOG/RTOG 94-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2000**;46:391-402.
58. Koper PC, Stroom JC, van Putten WL, és mtsai. Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: a randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **1999**;43:727-34.
59. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, és mtsai. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* **1999**;353:267-72.
60. Teh BS, Woo SY, Butler EB, és mtsai. Intensity modulated radiation therapy (IMRT): a new promising technology in radiation oncology. *Oncologist* **1999**;4:433-42.
61. Burman C, Chui CS, Kutchek G, és mtsai. Planning, delivery and quality assurance of IMRT using dynamic multileaf collimator: a strategy for large-scale implementation for the treatment of carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **1997**;39:863-73.
62. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, és mtsai. High dose delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* **2001**;166:876-81.
63. De Meerleer GO, Vakaet LA, De Gersem WRT, és mtsai. Radiotherapy of prostate cancer with or without IMRT: a planning comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2000**;47:639-48.

64. De Meerleer GO, Fonteyne VH, Vakaet LA, és mtsai. Intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: late morbidity and results on biochemical control. *Radiother Oncol* **2007**;82:160-6.
65. Jani AB, Su A, Correa D, és mtsai. Comparison of late gastrointestinal and genitourinary toxicity of prostate cancer patients undergoing intensity-modulated versus conventional radiotherapy using localized fields. *Prostate Cancer Prostatic Dis* **2007**;10:82-6.
66. Ailleres N, Azria D, Thezenas S, és mtsai. Pilot study of conformal intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer. *Cancer Radiother* **2004**;8:59-69.
67. Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, és mtsai. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* **2006**;176:1415-9.
68. Teh BS, Woo SY, Mai Wy, és mtsai. Clinical experience with IMRT for prostate cancer with the use of a rectal balloon for prostate immobilization. *Med Dosim* **2002**;27:105-13.
69. Chen MJ, Weltman E, Hanriot RM, és mtsai. Intensity modulated radiotherapy for localized prostate cancer: rigid compliance to dose-volume constraints as a warranty of acceptable toxicity? *Radiat Oncol* **2007**;2:6.
70. Boehmer D, Maingon P, Poortmans P, és mtsai. Guidelines for primary radiotherapy of patients with prostate cancer. *Radiother Oncol* **2006**;79:259-69.
71. Lattanzi J, McNeeley S, Pinower W, és mtsai. A comparison of daily CT localization to a daily ultrasound-based system in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. **1999**;43:719-25.
72. Shirato H, Harada T, Harabayashi T, és mtsai. Feasibility of insertion/implatation of 2.0-mm-diameter gold internal fiducial markers for precise setup and real-time tumor tracking in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2003**;56:240-7.
73. Langen KM, Zhang Y, Andrews RD, és mtsai. Initial experience with megavoltage (MV) CT guidance for daily prostate alignments. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2005**;62:1517-24.

74. Letourneau D, Wong JW, Oldham M, és mtsai. Cone-beam-CT guided radiation therapy: technical implementation. *Radiother Oncol* **2005**;75:279-86.
75. Oldham M, Letourneau D, Watt L, és mtsai. Cone-beam-CT guided radiation therapy: a model for on-line application. *Radither Oncol* **2005**;75:271-8.
76. Kovács P, Sebestyén Zs, Farkas R, és mtsai. A Pelvic Phantom for Modeling Internal Organ Motions. *Med Dosim* **2010**; doi:10.1016/j.meddos.2010.04.002 nyomtatásban
77. Radiation Therapy Oncology Group. A phase III randomized study of high-dose 3D-CRT/IMRT versus standard dose 3D-CRT/IMRT in patients treated for localized prostate cancer. RTOG report 0126.
78. Wong JR, Grimm L, Uematsu M, és mtsai. Image-guided radiotherapy for prostate cancer by CT-linear accelerator combination: prostate movements and dosimetric considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* **2005**;61:561-69.
79. Low DA, Gerber LR, Mutic S, és mtsai. Phantoms for IMRT dose distribution measurement and treatment verification. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **1998**;40:1231-35.
80. Gills S, De Wagter C, Bohsung J, és mtsai. An inter-centre quality assurance network for IMRT verification: Results of the ESTRO QUASIMODO project. *Radiother Oncol* **2005**;76:340-53.
81. Mavroidis P, Ferreira BC, Papnikolaou N, és mtsai. Assessing the difference between planned and delivered intensity-modulated radiotherapy dose distributions based on radiobiological measures. *Clin Oncol* **2006**;18:529-38.
82. Bentel GC, Munley MT, Marks LB, és mtsai. The effect of pressure from the table top and patient position on pelvic organ location in patients with prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2000**;47:247-53.
83. Bayley AJ, Catton CN, Haycocks T, és mtsai. A randomized trail of supine vs. prone positioning in patients undergoing escalated dose conformal radiotherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* **2004**;70:37-44.
84. Litzenberg D, Dawson LA, Sandler H, és mtsai. Daily prostate targeting using implanted radiopaque markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2002**;52:699-703.

85. Koper PCM, Heemsbergen WD, Hoogeman MS, és mtsai. Impact of volume and location of irradiated rectum wall on rectal blood loss after radiotherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2004**;58:1072-82.
86. Pinkawa M, Siluschek J, Gagel B, és mtsai. Influence of the initial rectal distension on posterior margins in primary and postoperative radiotherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* **2006**;81:284-90.
87. Gershkevitsh E, Clark CH, Staffurth J, et al. Dose to bone marrow using IMRT techniques in prostate cancer patients. *Strahlenther Oncol* **2005**;181:172-8.
88. Alonso-Arrizabalaga S, Gobzález LB, Roselló JV, és mtsai. Prostate planning treatment volume margin calculation based on exactrack x-ray 6D image-guided system: margins for various clinical implementations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2007**;69:936-43.
89. Poortmans P, Bossi A, Vandeputte K, és mtsai. Guidelines for target volume definition in post-operative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the EORTC Radiation Oncology Group. *Radiother Oncol* **2007**;84:121-27.
90. Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L, és mtsai. Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. *Radiother Oncol* **2000**;55:241-9.
91. Sebestyén Zs, Kovács P, Gulybán Á, és mtsai. CONKISS: Conformal Kidneys Sparing 3D Noncoplanar Raditherapy Treatment for Pancreatic Cancer as an Alternative to IMRT. *Med Dosim* **2011**;36:35-40.
92. Gulybán Á, Kovács P, Sebestyén Zs, és mtsai. Multisegmented Tangential Breast Fields: a Rational Way to Treat Breast Cancer. *Strahlenther Oncol* **2008**;184:262-9.
93. Brugmans MJP, van der Horst A, Lebesque JV, és mtsai. Beam intensity modulation to reduce the field sizes for conformal irradiation of lung tumors: a dosimetric study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **1999**;43:893-904.
94. Song WY, Wong E, Bauman GS, és mtsai. Dosimetric evaluation of daily rigid and nonrigid geometric correction strategies during on-line image-guided radiation therapy (IGRT) of prostate cancer. *Med Phys* **2007**;34:352-65.

95. Hsu A, Pawliczki T, Luxton G, és mtsai. A study of image-guided intensity-modulated radiotherapy with fiducials for localized prostate cancer including pelvic lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2007**;68:898-902.
96. Kupelian PA, Langen KM, Zeidan OA, és mtsai. Daily variations in delivered doses in patients treated with radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2006**;66:876-82.
97. Liu B, Lerma FA, Patel S, és mtsai. Dosimetric effects of the prone and supine positions on image guided localized prostate cancer radiotherapy. *Radiother Oncol* **2008**;88:67-76.
98. Fogliata A, Vanetti E, Albers D, és mtsai. On the dosimetric behaviour of photon dose calculation algorithms in the presence of simple geometric heterogeneities: comparison with Monte Carlo calculations. *Phys Med Biol* **2007**;52:1363-85.

10. A témával kapcsolatos közlemények

10.1. Folyóiratban megjelent közlemények

1. Péter Kovács, Zs. Sebestyén, R. Farkas, Sz. Bellyei, A. Szigeti, G. Liposits, K. Hideghéty, K. Dérczy, L. Mangel. A Pelvic Phantom for Modeling Internal Organ Motions. Med Dosim **2010**; doi:10.1016/j.meddos.2010.04.002 nyomtatásban (IF: 1.256)
2. Kovács Péter, Sebestyén Zs, Farkas R, Bellyei Sz, Mangel L. A képvezérelt sugárterápia formái és alkalmazása. Egészség Akadémia **2011**; nyomtatásban

10.2. Konferencia előadások, poszterek

1. Kovács Péter, Sebestyén Zs, Farkas R, Bellyei Sz, Dérczy K, Szigeti A, Liposits G, Mangel L. A belsőszerv-mozgás dózishatásainak vizsgálata verifikációs fantomban. Magyar Sugárterápiás Társaság Kongresszusa, Pécs, 2009.
2. Kovács Péter, Sebestyén Zs, Hideghéty K, Gulybán Á, Farkas R, Bellyei Sz, Szigeti A, Mangel L. Betegpozíció reprodukálhatóságának vizsgálata lézeres és infravörös rendszereknél. Magyar Sugárterápiás Társaság Kongresszusa, Pécs, 2009.
3. Kovács Péter, Sebestyén Zs, Farkas R, Bellyei Sz, Dérczy K, Szigeti A, Liposits G, Gulybán Á, Mangel L. A prosztatata mozgás napi on-line korrekciójának hatása a leadott dózistra. Magyar Orvosfizikus Társaság Kongresszusa, Szombathely, 2009.
4. Péter Kovács, Zs. Sebestyén, R. Farkas, Sz. Bellyei, K. Dérczy, A. Szigeti G. Liposits, Á. Gulybán, O. Ésik, L. Mangel. Organ motion correction with patient shifting during prostate cancer radiotherapy: effect on delivered dose. European Organization for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) Kongresszusa, Göteborg, Svédország, 2008.

9. Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet fejezem ki a Pécsi Tudományegyetem Onkoterápiás Intézetében dolgozó minden kollégámnak, első sorban a fizikus csapatnak, akik lehetővé tették, hogy tudományos munkámmal is foglalkozzak.

Külön köszönet illeti Sebestyén Zsoltot, akinek segítségre mindig lehetett számítani a csapatmunka során.

Köszönettel tartozom továbbá páromnak, szüleimnek és nagyszüleimnek, akik türelemmel viselték azt az időt, melyet a tudományos munkámnak szenteltem, és akiknek a biztatására mindig lehetett számítani.

Köszönöm Dr. Csere Tibor és Dr. Mangel László tanár uraknak témavezetői munkájukat.