

**A szomszédos forrásmegállási idők
szabályozásának hatása a dózistervek
homogenitására prosztata daganatok nagy
dózisteljesítményű brachyterápiás kezelésében**

TDK dolgozat

Gyulai-Sárdi Diána

Eötvös Loránd Tudományegyetem, TTK,
Fizika BSc



Témavezető:

Fröhlich Georgina

Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ, Budapest

ELTE TTK

Biofizika Tanszék

Budapest, 2021. november

Tartalomjegyzék

1. Rövidítések jegyzéke	3
2. Bevezetés	4
2.1. Prosztatadaganatok brachyterápiája	5
3. Célkitűzés	6
4. Módszerek	7
4.1. A kezelés menete	7
4.2. Saját feladat	11
5. Eredmények	12
5.1. A szomszédos megállási időket szabályozó faktor és a dózishomogenitási index kapcsolata	12
5.2. A szomszédos forrás megállási időket szabályozó faktor és a védendő szervek kapcsolata	18
6. Összefoglalás	20
7. Köszönetnyilvánítás	21
8. Használt irodalom	22

1. Rövidítések jegyzéke

BT	-brachyterápia
COIN	-konformalitási index
CT	-számítógépes rétegvizsgálat („Computed Tomography”)
DHI	-dózishomogenitási index
DTGR	- szomszédos megállási időket szabályozó faktor („Dwell Time Gradient Restriction”)
MRI	-mágneses rezonanciális képalkotás
PET	-pozitron emissziós tomográfia
PTV	-tervezési céltérfogat („planning target volume”)
UH	-ultrahang

2. Bevezetés

A radioaktív izotópok gyógyászati alkalmazása már több mint 100 éve használt eljárás. A sugárterápia a brachyterápiával kezdődött. A radioaktivitás felfedezése után pár évvel, 1905-ben volt az első brachyterápiás kezelés rádium tűk használatával. Egészen az 1950-es évekig ez a kezelés fedte le a sugárterápia fogalmát, és akkoriban még Curie-terápiának hívták.

Az évek alatt a kezelések egyre hatékonyabbá és szerteágazóbbá váltak az új dozimetriai rendszerek és metszetképalkotó eljárások (CT, MRI, UH, PET) megjelenése miatt. Az előbbi egységesebbé tette a kezelést, míg az utóbbi a céltérfogat, vagyis az a térfogat, amit sugarazni szeretnénk, és a védendő szervek pontos helyének megállapításában segít. A sugárkezelés célja, a daganatos sejtek elpusztítása, az ép szövetek minimális károsodásával. A sugárzás akkor károsíthatja nagyobb mértékben a sejtet, ha az éppen osztódik. A sugárkezelés azért hatékony, mert a daganatos sejtek sokkal gyakrabban osztódnak, mint az épek.

A sugárterápiás kezeléseknél két fő csoportja van, a teleterápia és a brachyterápia. Teleterápiának azt a kezelést hívjuk, amikor a sugárforrás a betegen kívül helyezkedik el. Ez lehet egy gyorsító, vagy egy radioaktív izotóp, ami röntgent, γ -t, vagy nagy energiájú elektront emittál. A kezelés során elkerülhetetlen a normál szövetek besugárzása, hiszen át kell sugarazni olyan szöveteken, amikben nem található daganat (pl: bőr). A beteg szerveinek mozgása miatt, ebben a kezelési módszerben biztonsági zónákat kell használni, hogy a daganat minden pillanatban benne legyen a besugárzási mezőben, tehát sokkal nagyobb céltérfogatot besugarazni, mint amekkora a daganat.

A brachyterápiás kezelés olyan eljárás, amikor a radioaktív izotóp a beteg testében helyezkedik el. Mivel ebben az esetben belülről történik a sugárzás, nincs szükség biztonsági zónára, itt amit sugarazni szeretnénk, az megegyezik azzal, amire ténylegesen tervezik a besugárzást. Ennek a kezelési formának egyik előnye, hogy kis térfogatot lehet nagy dózissal besugarazni. Emiatt a kezelés kissé radikálisabb, de az egészséges szöveteket jobban lehet védeni. Az izotóp beültetése lehet ideiglenes, vagy állandó. Állandó alatt azt értjük, hogy a radioaktív izotóp véglegesen a betegben marad.

A brachyterápia kis térfogatú daganatok beugárzására jó, ugyanis egy nagyobb térfogatot nehezebb megtölteni izotópokkal, illetve ennél a kezeléssel inhomogén a dóziseloszlás, mert nagy a dózis gradiens, ami nagyobb szervek besugárzásánál nem célszerű.

2.1. prosztatadaganatok brachyterápiája

A prosztaták Magyarországon 4. daganatos halálok a férfiaknál. Elsősorban az idősebb férfiakat érinti, de 40 éves kor felett bármikor kialakulhat. Az időben felismert daganat jól kezelhető.

3. Célkitűzés

A szomszédos forrás megállási időket szabályozó, ún. DTGR (Dwell Time Gradient Restriction) faktor hatásának vizsgálata a dózishomogenitásra prosztataadaganatos betegek nagy dózisteljesítményű brachyterápiás kezelése során.

4. Módszerek

A prosztatátútdeléseknek két fő típusa van, az ideiglenes és a permanens beültetések. Az ideiglenes beültetéseknel nagy dózisteljesítményű Ir-192-es izotópot használnak, fém tűket szúrnak a betegbe, és a kezelés egy, vagy több frakcióból áll. Ilyen kezelést közepes, illetve nagy kockázatú betegségek kapnak. Kockázati kategóriába való besoroláskor sok különböző paramétert vesznek figyelembe, például: életkor, beteg fizikuma, daganat stádiuma.

A permanens, más néven végleges beültetéseknel I-125 izotóp magokat, azaz seed implantációt használnak, amiknek a dózisteljesítménye nagyon alacsony. Ezt a fajta kezelést kis, illetve válogatott közepes kockázatú betegeknel alkalmazzák.

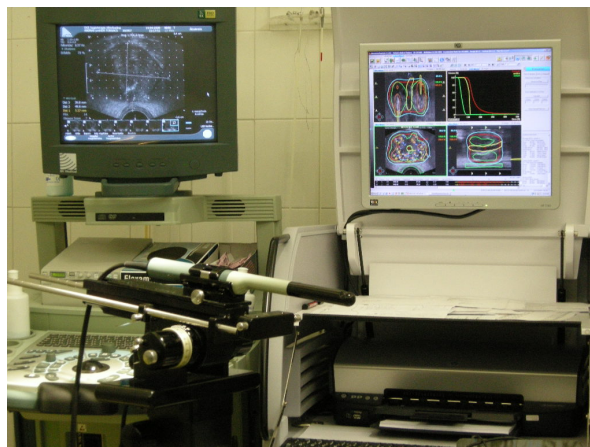
Ezek a kezelések csak akkor használhatóak, hogyha a prosztatatumor lokalizált, tehát hogyha a daganat még nem törte át a prosztatátokját.

A fő cél a daganat ellátásánál a dóziseszkaláció, tehát minél magasabbra emelni a prosztatára leadott dózist, minél kevesebb alkalommal. Mivel a prosztatát olyan szerv, ami elérhető kívülről, a brachyterápia a legideálisabb kezelési módszer. Régebben prostatektómiát végeztek a betegen (eltávolították a prosztatát), ma már a sugárkezelést részesítik előnyben, ugyanis az eltávolító műtét közben különböző szövetek és idegek is károsodhatnak.

Magyarországon 1 frakcióban kezelik a betegeket az ideiglenes beültetéses módszer esetén. Magas kockázatú turnosok esetén a külső sugárterápia után kapja egy dóziskiemelő, ún. boost kezelésként a brachyterápiát a beteg. A teljes kismencedécre 44 Gy-t kap teleterápiával, ezenkívül egy dózis kiegészítést a prosztatára, és a körülötte lévő szervekre (vezikula szeminálisokra). Ezek mellett még kap a beteg egy 10 Gy-es brachyterápiás boost kezelést a teleterápia első négy hetében.

4.1. A kezelés menete

A kezelésnél bent van a műtőben az orvos, a fizikus, az altatóorvos és a nővér is, így a tervezés élőben történik, élő UH kép alapján.



1. ábra. Műtőhelyiség a berendezésekkel

A nővérek előkészítik a beteget a kezelésre, az altatóorvos spinálisan érzésteleníti a beteget, a nővérek pedig előkészítik a beteget a kezelésre, bélelőkészítést végeznek, hogy teljesen üresek legyenek, így a széklet nem rontja a képalkotás minőségét, illetve a sterilítást, valamint szőrtelenítik az adott területet.

A beteg egy nőgyógyászati asztalon fekszik, és a csípője hátra van döntve, hogy a prosztata elérhető legyen kívülről.

Az orvos a beteg végbelébe bevezetett ultrahanggal feltérképezi a prosztatát (transz-rektális ultrahang), amin ultrahang zselé, és egy steril óvszer van. Miközben lassan mozgatja az ultrahang fejet, a műszer képeket készít, és menti azokat a számítógépre. Mindegyik képen bekontúrozza az orvos a prosztatát, valamint a védendő szerveket, a húgycsövet és a végbelet.

A fizikusok készítenek egy előtervet a már bekontúrozott ultrahang képekre, ebben meghatározza, hogy hova kell beszúrni a tűket. A húgycsőre nagyon kell figyelni, azt nem szabad átszúrni tűvel, így olyan dóziseloszlás alakul ki, hogy a 100 %-os izodózis felület lefedi a prosztatát, míg a 125 %-os lefedettség kikerüli a húgycsövet. A dózis optimalizálásakor a sugárforrás megállási időinek és pozícióinak meghatározása történik.

Különböző dózis optimalizálási módszereket használunk:

Manuális optimalizálás: a megállási pozíciókban manuálisan változtatják a forrás megállási idejét.

Geometriai optimalizálás: itt nincs szükség dózis referenciapontokra, ugyanis a sugárforrás megállási pozícióit használják optimalizációs pontként, melyek követik a katéter geometriáját. A megállási idők minden pozícióban fordítottan arányosak az adott pont

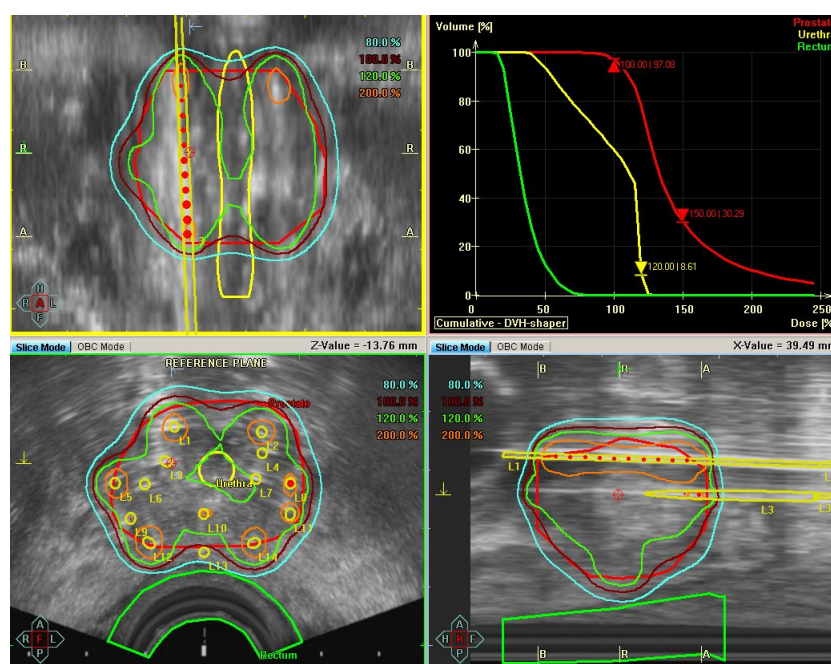
összes többi ponttól való távolságának reciproknégzet-összegével.

Grafikus optimalizálás: az egyes izodózis-vonalak alakját a képernyőn az egérrel grafikusán változtatjuk, a számolási algoritmus pedig ennek megfelelően változtatja a megállási időket.

Dózispont optimalizálás: a referencia dózispontok térbeli helyzete határozza meg az optimalizálási feltételeket, melyeket általában a céltérfogat felszínén vagy egy katéter tengelyétől adott távolságra helyezünk el.

Hybrid Inverse Planning Optimization (HIPO): dózis-térfogat alapú inverz optimalizálási módszer, mely a megadott dózis-térfogat hisztogram megszorításokat több célfüggvény egyidejű minimalizálásával igyekszik megvalósítani.

Inverse Planning Simulated Annealing (IPSA): anatómia-alapú inverz optimalizációs módszer, egy célfüggvény (ún. „cost function”) határozza meg, amely tükrözi a dóziselőírást és a dóziskorlátokat.

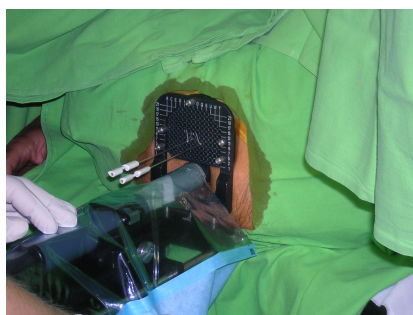


2. ábra. Kezelési terv

A képen egy kész besugárzási terv látható különböző keresztmetszetekben. Az UH képeken a világosabb piros a bekontúrozott prosztata, a sötétebb zöld a végbél, és az élénkebb sárga pedig a húgycső. Látható, hogy a 100%-os sötétpiros izodózis görbe körbeveszi a prosztatát, viszont a 120 %-os világosabb zöld színű izodózis vonal kikerüli a húgycsövet. A végbélet elkerüli a 80 %-os kék izodózis vonal.

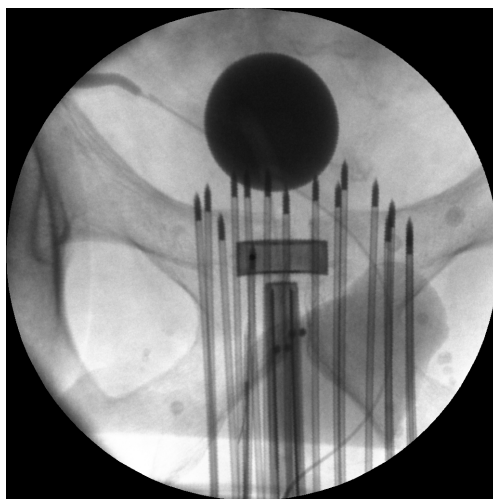
A negyedik képen egy dózis-térfogat hisztogramm látható. A kis nyilak az inverz optimalizáló algoritmusnak a definiált határfeltételei, tehát a húgycső dózisát próbálja lefele vinni (sárga görbe), a céltérfogat minimum dózisát felfele, a nagyobb dózist kapott térfogatokat pedig kisebbre próbálja vinni (piros görbe).

Amint a terv elkészült, egy templét segítségével 2 rögzítőtüet szúrnak a betegbe, annak érdekében, hogy a prosztatata ne tudjon elmozdulni, majd beszúróják a betegbe a steril tűket egy tűvezető sablon segítségével, amiknek majd a belsejében fog mozogni a sugárforrás, így marad steril a rendszer.



3. ábra. Az ábrán látszik a végbélbe helyezett ultrahang, a tűvezető sablon, és a már beszúrt 2 rögzítőtű.

A tűk beszúrása után készül a betegről egy RTG-kép anterior posterior (hasától a hátafelé lévő irány), illetve laterális (oldalsó) irányból.



4. ábra. RTG-kép a tűk beszúrása után

A kép anterior posterior irányból készült. Látható a kismedence csontozat, egy viszonylag szabányos kör alakú ballon, ami a Foley-katéter kontrasztanyaggal jelölt ballona. A képen lehet látni, hogy a tűk jó helyre vannak-e beszúrva.

4.2. Saját feladat

Az Országos Onkológiai Intézet Sugárterápiás Központjában nagy dózisteljesítményű szövetközi brachyterápiával kezelt 24 prosztatatarakos beteg besugárzási tervét vizsgáltam. Alternatív kezelési terveket készítettem an ún. HIPO használatával dózis-térfogat alapú inverz optimalizációs algoritmus segítségével. A sugárforrás szomszédos megállási időit szabályozó DTGR faktort 0,0-1,0 között 0,1-es lépésközzel változtatva újraoptimalizáltam a terveket, majd vizsgáltam a dózis-térfogat paraméterekre és tervminőségi indexekre gyakorolt hatást.

A használt dózis-térfogat paraméterek, illetve minőségi indexek:

V90: a PTV-nek a referenciadózis legalább 90 %-át kapott relatív térfogata (%).

V100: a PTV-nek a referenciadózis legalább 100 %-át kapott relatív térfogata (%).

V150: a PTV-nek a referenciadózis legalább 150 %-át kapott relatív térfogata (%).

V200: a PTV-nek a referenciadózis legalább 200 %-át kapott relatív térfogata (%).

D90: a PTV 90 %-át besugárzott minimális dózis (%).

$Dr0,1cm^3$: A végbél legnagyobb dózist kapott $0,1 cm^3$ -ének minimális dózisa.

$Dr2cm^3$: A végbél legnagyobb dózist kapott $2 cm^3$ -ének minimális dózisa.

$Du0,1cm^3$: Az húgycső legnagyobb dózist kapott $0,1 cm^3$ -ének minimális dózisa.

$Du10$: Az húgycső legnagyobb dózist kapott 10 %-ának minimális dózisa.

$Du30$: Az húgycső legnagyobb dózist kapott 30 %-ának minimális dózisa.

DHI = Dózis homogenitási index

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

Minél nagyobb a DHI értéke, annál homogénebb a terv.

COIN = konformalitási index

Megmutatja a céltérfogat referenciadózissal történő lefedettségét, illetve azt is, hogy a normálszövetből mekkora rész kapja meg feleslegesen a referenciadózist. Minél nagyobb a COIN értéke, annál konformálisabb a terv.

A statisztikai elemzést MS Office Excel-el végeztem, az adatok ábrázolását, és az egyes illesztést Pythonnal készítettem.

5. Eredmények

5.1. A szomszédos megállási időket szabályozó faktor és a dózis-homogenitási index kapcsolata

A céltérfogatra vonatkoztatott dózis-térfogat paraméterek átlagértékeit a következő táblázatba foglaltam össze különböző DTGR értékek esetén:

DTGR	V90 [%]	V100 [%]	V150 [%]	V200 [%]	D90 [%]	D100 [%]
0,0	99,8	98,5	30,8	10,0	111,3	83,4
0,1	99,8	98,3	32,1	10,2	111,3	81,8
0,2	99,8	98,2	32,2	10,1	111,2	81,9
0,3	99,7	98,2	32,4	10,0	111,3	81,7
0,4	99,7	98,1	32,5	10,0	111,3	81,3
0,5	99,6	98,0	32,4	9,9	111,3	81,1
0,6	99,6	98,0	32,5	9,9	111,3	81,0
0,7	99,6	98,0	32,5	9,9	111,3	80,9
0,8	99,6	97,9	32,5	9,9	111,3	80,8
0,9	99,7	97,9	32,9	9,7	111,3	80,7
1,0	99,6	97,9	32,5	9,8	111,3	80,6

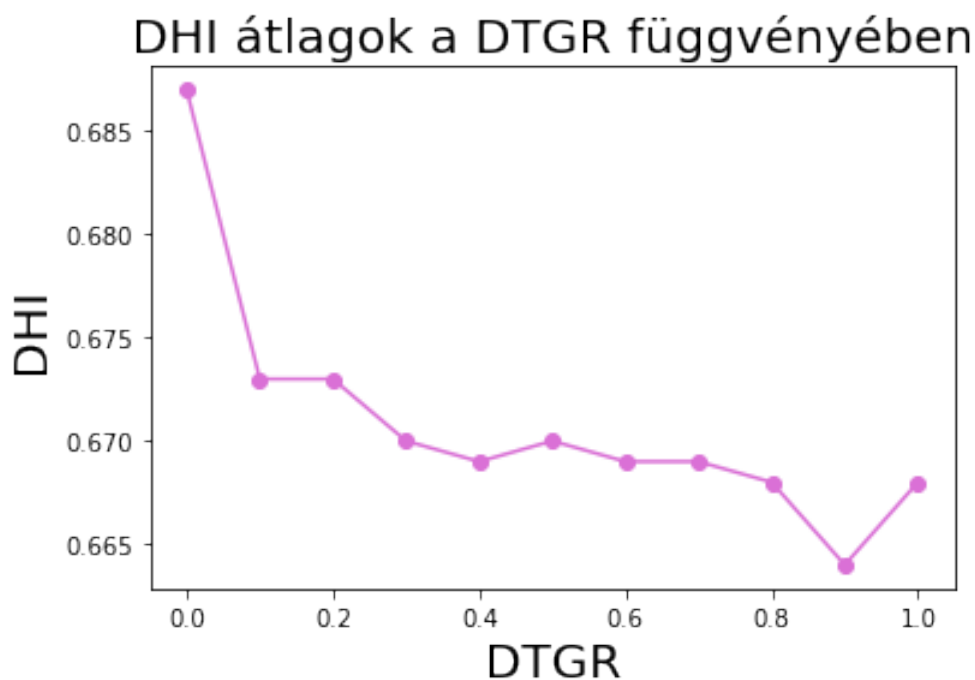
1. táblázat

A dóziseloszlás minőségi idexeinek átlagértékei a következő táblázatban láthatóak:

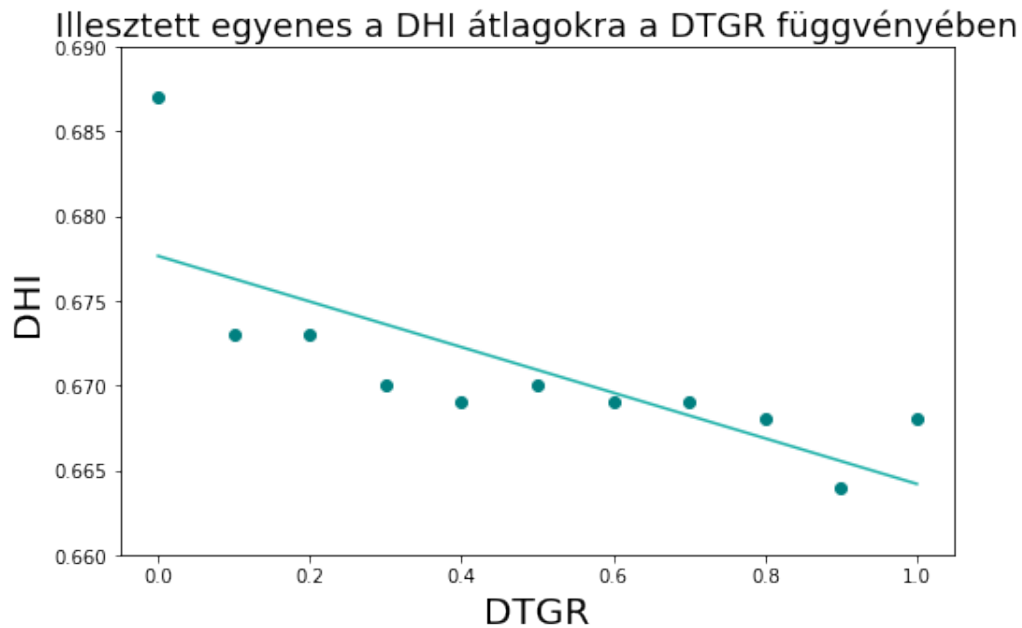
DTGR	DHI	COIN
0,0	0,69	0,78
0,1	0,67	0,78
0,2	0,67	0,78
0,3	0,67	0,78
0,4	0,67	0,78
0,5	0,67	0,77
0,6	0,67	0,77
0,7	0,67	0,77
0,8	0,67	0,77
0,9	0,66	0,77
1,0	0,67	0,77

2. táblázat

A legtöbb esetben a DTGR 0,0 értéknél tapasztaltam a leghomogénebb dózistervet ($DHI = 0,69$). A DTGR növelésével csökken a DHI értéke, tehát romlik a dózishomogenitás. A 0,9-es DTGR-érték eredményezi a leginhomogénebb tervet, ott a DHI átlagosan csak 0,66.



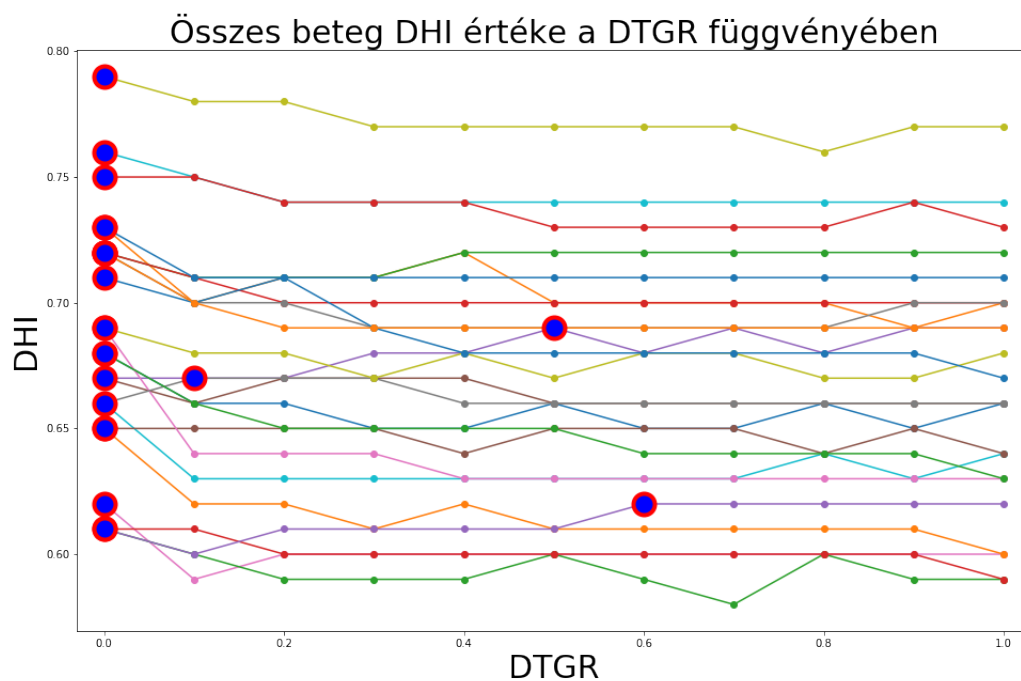
5. ábra. DHI átlagok a DTGR függvényében



6. ábra. Illesztett egyenes a DHI átlagokra a DTGR függvényében

Az illesztett egyenes meredeksége $-0,013$, az illesztés hibája pedig $0,004$.

Az átlagok kiszámolása után megnéztem egyesével a betegeket, hogy melyik DTGR értéknél kaptam a leghomogénebb tervet.



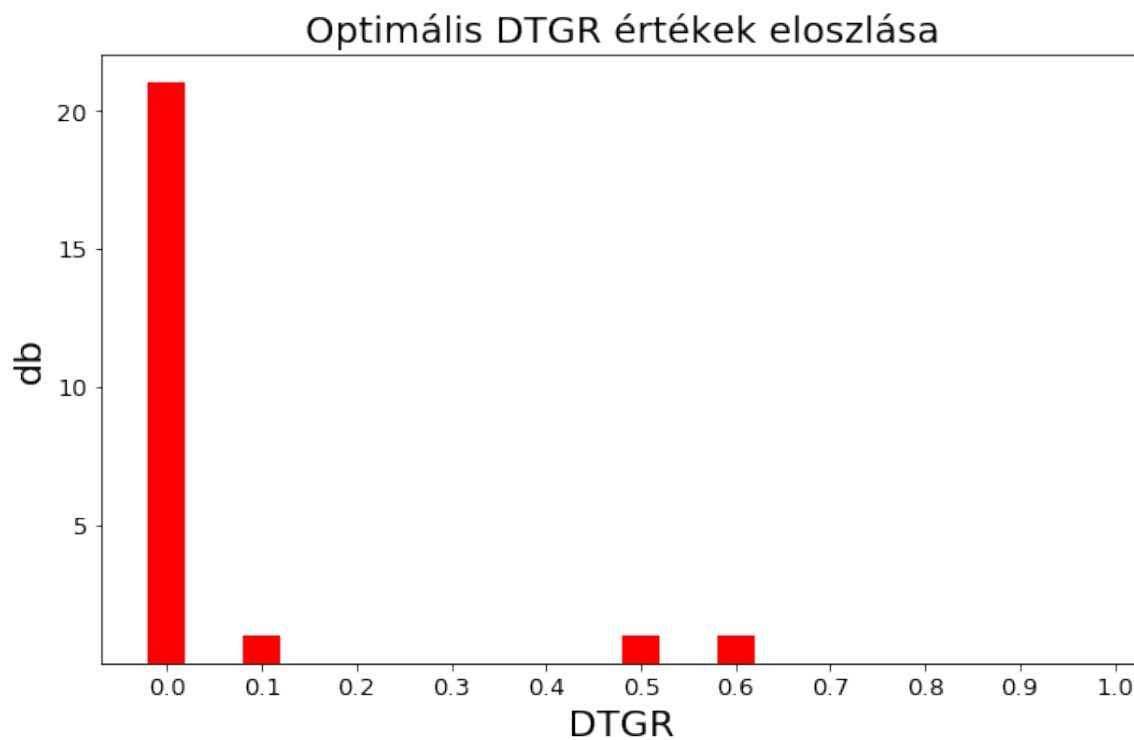
7. ábra. Összes beteg DHI értéke a DTGR függvényében, jelölve a leghomogénebb tervet eredményező DTGR értéket

Az egyes DTGR értékek a következő esetekben voltak a legoptimálisabbak.

optimális DTGR	darabszám
0,0	21
0,1	1
0,2	0
0,3	0
0,4	0
0,5	1
0,6	1
0,7	0
0,8	0
0,9	0
1,0	0

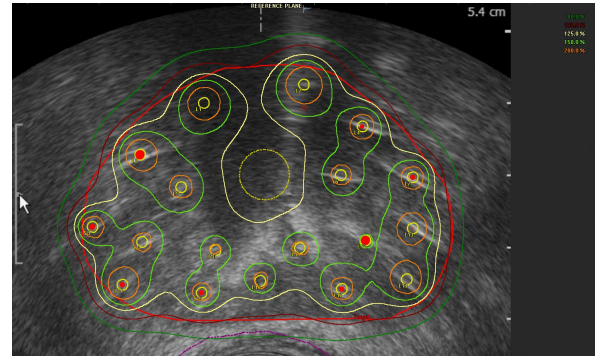
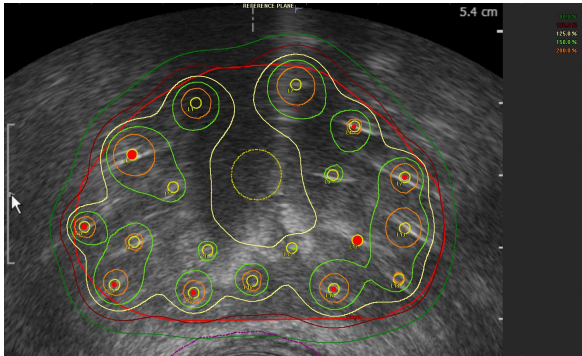
3. táblázat

Az adatokat a következő histogrammon ábrázoltam.

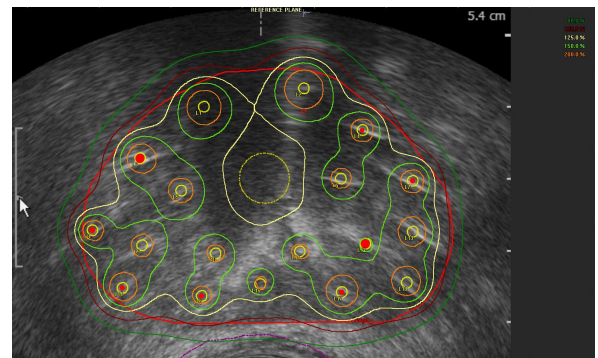
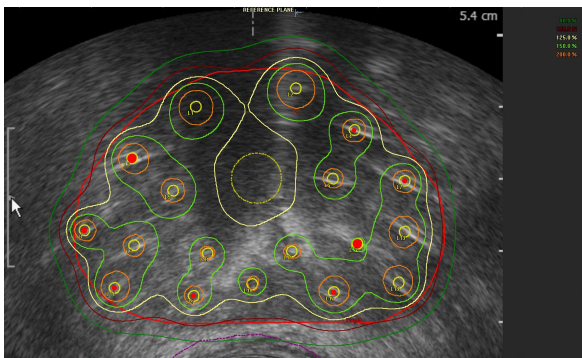


8. ábra. Összes beteg optimális DTGR eloszlása

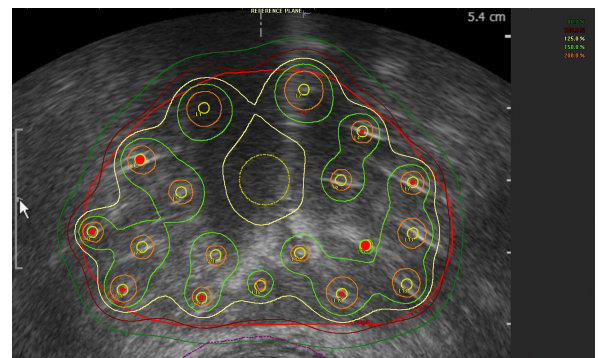
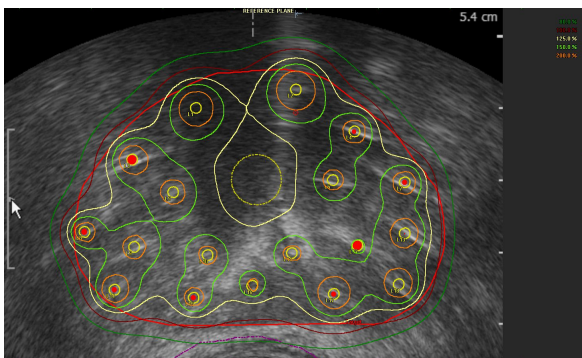
Dóziseloszlás egy axiális UH szeleten a DTGR különböző értékei esetén:.



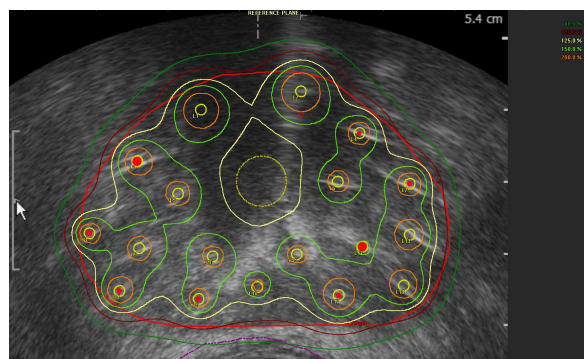
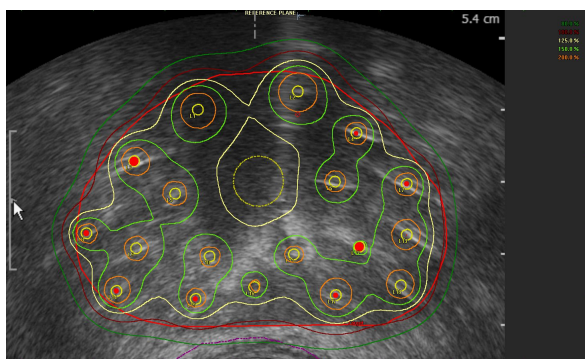
10. ábra. Bal oldali: DTGR = 0,0, Jobb oldali: DTGR = 0,1



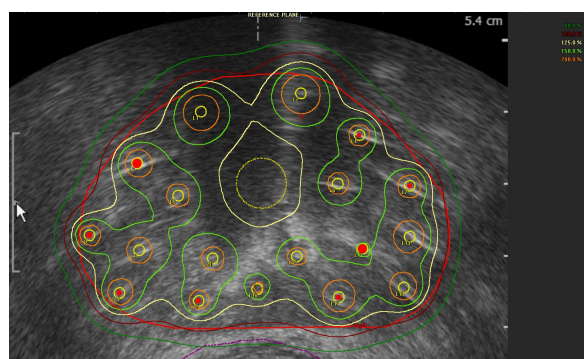
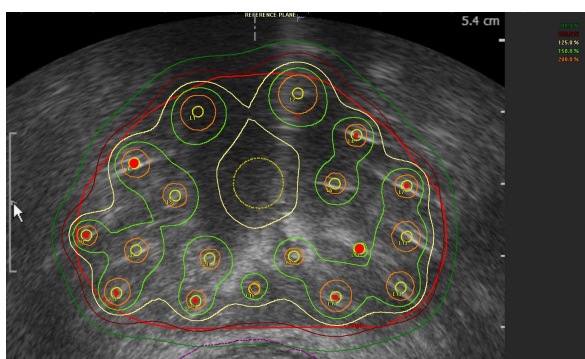
12. ábra. Bal oldali: DTGR = 0,2, Jobb oldali: DTGR = 0,3



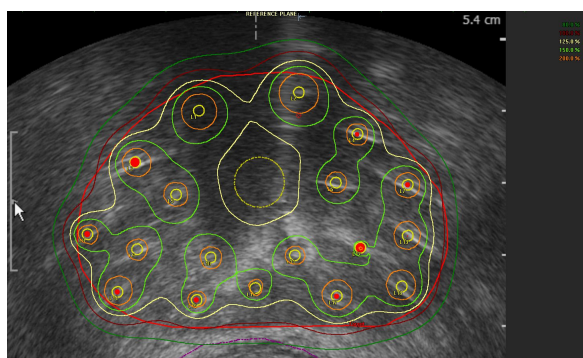
14. ábra. Bal oldali: DTGR = 0,4, Jobb oldali: DTGR = 0,5



16. ábra. Bal oldali: DTGR = 0,6, Jobb oldali: DTGR = 0,7



18. ábra. Bal oldali: DTGR = 0,8, Jobb oldali: DTGR = 0,9



19. ábra. DTGR = 1,0

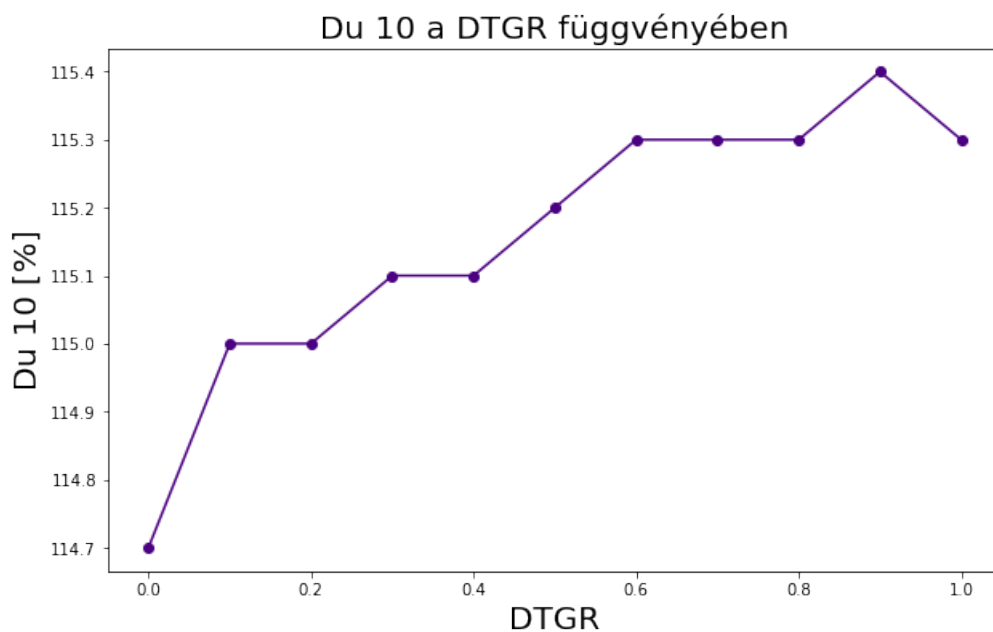
5.2. A szomszédos forrás megállási időket szabályozó faktor és a védendő szervek kapcsolata

A védendő szervek dózisparamétereinek átlagértékei a következő táblázatban láthatók:

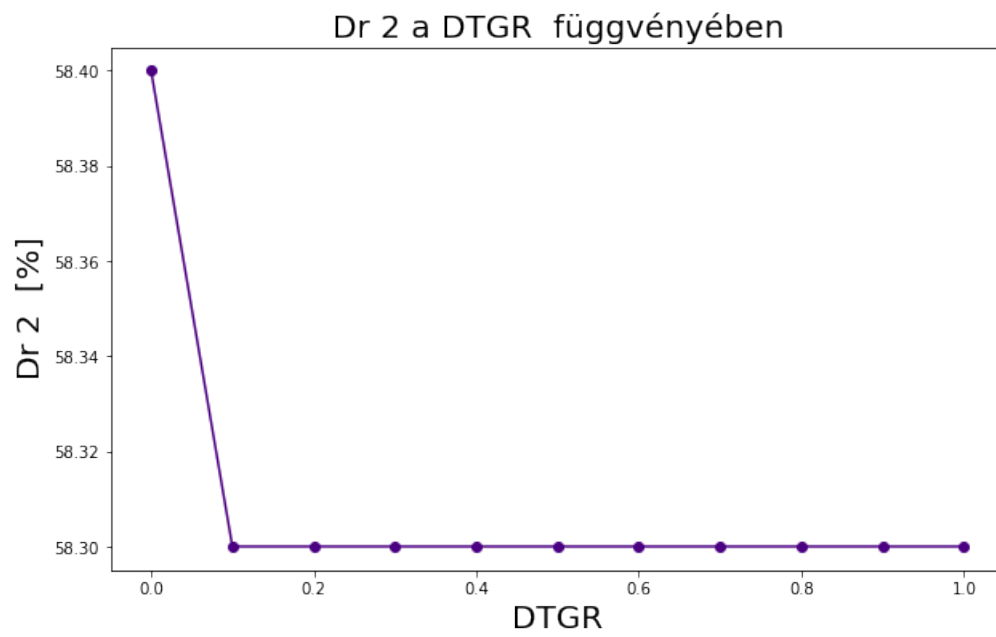
DTGR	$Du0, 1cm^3$	Du 10%	Du 30%	$Dr0, 1cm^3$	$Dr2cm^3$
0,0	115,7	114,7	111,7	77,4	58,4
0,1	116,1	115,0	110,2	76,7	58,6
0,2	115,9	115,0	111,8	77,1	58,3
0,3	116,0	115,1	112,1	77,3	58,2
0,4	116,1	115,1	112,1	77,3	58,3
0,5	116,2	115,2	112,1	77,3	58,2
0,6	116,2	115,3	112,2	77,3	58,3
0,7	116,2	115,3	112,2	77,4	58,3
0,8	116,3	115,3	112,2	77,4	58,3
0,9	116,3	115,4	112,2	77,4	58,3
1,0	116,4	115,3	112,5	77,4	58,3

4. táblázat. A védendő szervek dózisparamétere

A védendő szervek vizsgálatánál azt tapasztaltam, hogy a Du 10 nő a DTGR növelésével, a Dr2-nél viszont az elején van egy nagyobb csökkenés, majd beáll állandóra.



20. ábra. Du 10 a DTGR függvényében



21. ábra. Dr2 a DTGR függvényében

6. Összefoglalás

A vizsgálatot korábban elvégezték emlő, és méhnyaki tűzdelésekre, azonban prosztaták sugárkezelésében nem volt még ilyen vizsgálat.

A vizsgálatomból kiderült, hogy a dózishomogenitás növelésére készült algoritmus nagyobb fokú megszorítása a várt hatással ellentétben a homogenitás csökkenését eredményezte prosztatadaganatos betegek nagy dózisteljesítményű szövetközi brachyterápiájában. A DTGR növelésével az inverz dózisoptimalizáló algoritmus kevesebb lehetőséget kap a forrás megállási idők optimalizálására, így inhomogénebb dózistervet eredményez.

Bár a DTGR 0,0 értéke eredményezi a legnagyobb homogenitást, így ez lenne az optimális választás, a klinikai rutinban mégsem ezt érdemes használni, mert ha egyáltalán nem szorítjuk meg a szomszédos megállási időket, akkor az inverz dózisoptimalizáló algoritmus nagyon különböző, kiugró megállási időket eredményezhet egymás mellett. Ez pedig a beteg anatómiájának kis változásnál, (pl. húgyhólyag megtelésével) nagy hibát eredményezhet. Mindezeket figyelembe véve a 0,1 DTGR-értéket ajánlom használni a klinikai rutin dózistervezésben.

7. Köszönetnyilvánítás

Köszönetet szeretnék mondani témavezetőmnek Dr. Fröhlich Georginának a teljes kutatási folyamat során és a dolgozat megírásában nyújtott sok segítségéért és iránymutatásáért. Köszönöm Major Tibornak, hogy a felmerülő technikai kérdéseimre mindig segítőkészen válaszolt. Köszönöm továbbá családomnak és barátomnak a sok támogatást, segítségüket és türelmüket.

8. Használt irodalom

Fröhlich G, Metszetképalkotó eljárásokon alapuló intersticiális konformális prosztata és emlő brachyterápia dozimetriai elemzése

Fröhlich Georgina, Radioaktív izotópok a testünkben

Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): Concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. Radiotherapy and Oncology 2005.

Dimopoulos JC, Petrow P, Tanderup K, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (IV): Basic principles and parameters for MR imaging within the frame of image based adaptive cervix cancer brachytherapy. Radiotherapy and Oncology 2012.

Oncentra Prostate v3.1 (Elekta Brachytherapy, Veendendaal, The Netherlands)