

Cone-beam CT-vel végzett verifikáció jelentősége a sztereotaxiás
sugárkezelésben részesített agyi metasztázisos betegeknél

Doktori (Ph.D.) értekezés

Papp Judit

Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar

Egészségtudományi Doktori Iskola

Pécs, 2023

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KAR
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Doktori Iskolavezető: Prof. Dr. Bódis József

Programvezető: Prof. Dr. Kiss István

Témavezető: Prof. Dr. Kovács Árpád

Cone-beam CT-vel végzett verifikáció jelentősége a sztereotaxiás
sugárkezelésben részesített agyi metasztázisos betegeknél

Doktori (Ph.D.) értekezés

Papp Judit



Pécs, 2023

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke.....	4
1. Bevezetés.....	5
1.1. Irodalmi áttekintés.....	5
1.2. Általános elvek.....	10
1.3. Agyi metasztázisok sugárkezelése.....	15
1.4. Képvézérelt sugárterápia.....	25
1.4.1. IGRT protokollok.....	27
1.4.2. A képvézérlés eszközei.....	29
1.4.3. Immobilizáció, maszkrögzítés.....	38
1.4.4. Minőségbiztosítás.....	40
2. Célkitűzés.....	41
3. Anyag és módszer.....	42
3.1. Beteganyag.....	42
3.2. Módszer és eszköz.....	44
3.2.1. Tervezéses CT vizsgálat.....	44
3.2.2. Besugárzástervezés, dóziselőírás.....	45
3.2.3. SRT előkészítés a Mosaiq Record and Verify rendszerben.....	46
3.2.4. Besugárzó berendezés.....	46
3.2.5. Képpalkotás, képvézérlés eszközei.....	47
3.2.5.1 Cone-beam CT és XVI képpalkotó technológia.....	48
3.2.5.2. HexaPOD™ evo RT rendszer és iGuide.....	50
3.2.6. Képvézérlési protokoll.....	51
3.2.6.1. eNAL protokoll.....	52
3.2.6.2. Koponya SRT képvézérlési protokoll.....	52
3.2.7. LINAC alapú intracranialis sztereotaxia, verifikáció.....	54
4. Eredmények.....	59
5. Következtetések és megbeszélés.....	66
6. Új tudományos eredmények.....	68
7. Irodalomjegyzék.....	69
8. A témával kapcsolatos saját közlemények.....	74
9. Köszönetnyilvánítás.....	75

Rövidítések jegyzéke

11C-MET	L-[methyl-11C] methionine
18F-FET	18F-Fluoroethyl-L-tyrosine
ART	Adaptive Radiotherapy
BM	Brain Metastasis
CBCT	Cone-beam CT
CK	CyberKnife
CT	Computed Tomography
CUP	Cancer of unknown primary
DRR	Digitally Reconstructed Radiograph
DSA	Digital Subtraction Angiography
DTI	Diffusion Tensor Imaging
DVH	Dose Volume Histogram
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EPID	Electronic Portal Imaging Device
FBRT	Focal Brain Radiotherapy
FDG-PET	Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
fMRI	Functional Magnetic Resonance Imaging
GK	Gamma Knife
HR CBCT	High Resolution Cone-beam CT
IGRT	Image-Guided Radiation Therapy
IMRT	Intensity-Modulated Radiation Therapy
IHC	Immunohistochemistry
IMRT	Intensity-Modulated Radiation Therapy
KPS	Karnofsky Performance Status
kV CBCT	kilo-Voltage Cone beam Computed Tomography
LINAC	LINear ACcelerator
mMLC	micro-Multi-Leaf Collimator
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MV CBCT	Mega-voltage Cone-beam CT
NAL	Non-Action Level
PCR	Plastics for Reliable
PET-CT	Positron Emission Tomography-Computer Tomograph
PTV	Planning Target Volume
RLGS	Restriction Landmark Genom Scanning
SAL	Shrinking Action Level
SBRT	Stereotactic Body Radiotherapy
SOBP	Spread-Out Bragg Peak
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SRS	Stereotactic Radiosurgery
SRT	Stereotactic Radiation Therapy
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy
WBRT	Whole Brain Radiotherapy
XVI	X-ray Volume Imaging

1. Bevezetés

1.1. Irodalmi áttekintés

A képalkotás központi szerepet játszik az onkoradiológia gyakorlatában, a sugárterápia egész folyamatában jelen van. A tervezés CT vizsgálattal kezdve, ami alapján definiálásra kerül a besugárandó térfogat, a védendő rizikószervek; a besugárzás tervezésén át, ahol meghatározásra kerül az előírt dózisnak megfelelő izodózisgörbe, a célterület lefedettsége, illetve a rizikószervi dózismegkötések.

A sugárterápiás kezelés során a kezelőben végzett gyakori képalkotást, valamint a képalkotás alapján hozott döntésekkel képvezérelt sugárterápiát IGRT-nak nevezzük. Az IGRT lehetővé teszi a tumor helyzetében, méretében és alakjában bekövetkező változások mérését a terápia során, a sugárzás geometriai pontosságának és precizitásának maximalizálása érdekében végzett módosításokkal. Ezáltal csökkentve a besugárzott egészséges szövet mennyiségét, valamint lehetőséget biztosít a daganat frakciódózisának emelésére. Ezek a geometriai előnyök növelhetik a tumorkontroll esélyét, csökkenthetik a sugárkezelés utáni toxicitás kockázatát, és megkönnyítik a rövidebb sugárkezelési ütemterv kialakítását. Az értekezésem alapjául az alábbi tanulmányok szolgáltatták az irodalmi hátteret.

Haertl és munkatársai tanulmányának célja az volt, hogy értékelje a Cone-beam CT (CBCT) alapú beállításkorrekció hatását a teljes dóziseloszlásra az intracranialis elváltozások frakcionált, keret nélküli sztereotaxiás sugárterápiájában.

A retrospektív vizsgálatba 10 intracranialis elváltozásban szenvedő beteget vontak be, akik 6 frakcióban 30 Gy leadásában részesültek. A kezelések tervezése Oncentra® tervezőrendszerrel történt, a sugárkezeléseket SynergyS® (Elekta Ltd, Crawley, Egyesült Királyság) lineáris gyorsítóval végezték, a képvezérelt sugárterápiához (IGRT) XVI® szoftvert és Cone-beam CT-t (CBCT) valamint HexaPOD™ asztallapot használtak az iGuide® Ver.R1.1. Rev1 szoftverhez (Medical Intelligence, Schwabmünchen, Németország) kapcsolva. A betegeket sztereotaktikus termoplasztikus-maszkrendszerrel (BrainLab) vagy normál hőre lágyuló-maszkrendszerrel (Reuther) rögzítették. A pozicionáló lézeres kezdeti betegbeállítást követően egy CBCT-vizsgálatot végeztek és regisztrálták a tervezés CT-vizsgálatba. A mediális-laterális, superior-inferior, anterior-posterior irányú translációs eltéréseket (Δx , Δy , Δz) és az x, y, z tengely körüli rotációs eltéréseket ($\Delta \alpha$, $\Delta \beta$, $\Delta \gamma$) az XVI® szoftverrel számították ki. A rotációs és translációs elmozdulást korrigálták, majd egy második CBCT vizsgálatot végeztek és meghatározták a tényleges eltérést. Egy saját fejlesztésű szoftvert használtak a tervezés CT rigid illesztéséhez a

CBCT geometriájára és minden egyes frakcióra dózisszámítást végeztek a transzformált CT-n. A tervezés CT-n, a kiindulási CBCT-n (lézeres beállítás) és az ellenőrző CBCT-n alapuló dóziseloszlásokat összehasonlították a beállítási pontatlanságok hatásának felméréséhez. A dózisszámításokat az Oncentra® External Beam v4.0 SP1-ben (Nucletron BV, Veenendaal, Hollandia) (OMP) végezték ceruzanyaláb algoritmussal. A besugárzás minősége 6 MV volt.

A lézeres beállítás és a CBCT utáni beállítási eltérést minden frakcióra 6 szabadsági fokban rögzítették. A translációs eltolási vektorok abszolút értékeit kiszámították. A szisztematikus és véletlenszerű beállítási hibákat az átlagos beállítási hiba és annak standard deviációja (SD) alapján számították ki minden egyes beteg esetében az összes frakcióra vonatkoztatva a csak lézeres beállítás és CBCT korrigált betegbeállítás esetén is. Meghatározták a csoport szisztematikus hibáját, az összes átlagát és az SD (véletlenszerű hiba) csoportátlagát, amelyet az összes beteg SD-jének négyzetes átlagaként számítottak.

Eredmények: az összes kezelésre számított átlagos eltolási vektor a lézer alapú beállításnál mért $(4,3 \pm 1,3)$ mm-ről $(0,5 \pm 0,2)$ mm-re csökkent, ha CBCT korrekciókat alkalmaztak. A mediális-laterális, superior-inferior, anterior-posterior tengely körüli átlagos rotációs hibák $(-0,1 \pm 1,4)^\circ$ -ról, $(0,1 \pm 1,2)^\circ$ -ról és $(-0,2 \pm 1,0)^\circ$ -ról $(0,04 \pm 0,4)^\circ$ -ra csökkentek. Ennek eredményeként a tervezett és a leadott dózis közötti átlagos eltérés a tervezési céltérfogatban (PTV) 12,3%-ról 0,4%-ra csökkenthető D_{95} esetén és 5,9%-ról 0,1%-ra D_{av} esetén. A maximális eltérés D_{95} esetén 31,8%-ról 0,8% -ra, D_{av} esetén 20,4%-ról 0,1% -ra csökkent. A valós dóziseloszlás lényegesen eltér a tervezett dóziseloszlástól, ha a beállítást csak lézerek szerint végezzük. A napi CBCT-vel kombinált termoplasztikus maszkok megfelelő pontosságot biztosítottak a dóziseloszlásban.

Frakcionált SRT esetén a napi bizonytalanságok összeadódnak és eltéréseket okozhatnak a dóziseloszlásban a TPL-hez képest. Az egyfrakciós SRT-vel ellentétben a beállítás véletlenszerű hibái sekélyebb dózisgrádienshez vezethetnek, míg a szisztematikus hibák a dóziseloszlás translációját és rotációját okozzák. A frakcionált SRT valós teljes dóziseloszlása lényegesen eltér a tervezett dóziseloszlástól, ha a beállítást csak lézerek szerint végezzük. A keret nélküli frakcionált SRT termoplasztikus maszk és napi CBCT kombinálásával lehetővé teszi a tervezett és a PTV-re leadott dózis közötti egyezést 1%-on belül D_{95} és D_{av} esetén (Haertl és mtsai., 2013).

Gregucci és munkatársai tanulmányának célja, hogy tesztelje az új, nem invazív sztereotaxiás immobilizációs eszköz reprodukálhatóságát és stabilitását, valamint azonosítani a legoptimálisabb PTV-biztonsági margót és a LINAC-alapú SRT megfelelő munkafolyamatát. A miulli Általános Regionális Kórházban (Olaszország) 2019. október és 2020. április között 69 agyi tumoros beteget (21 nő, 48 férfi) kezeltek a Solstice immobilizációs rendszerrel, a medián életkor 66 év (27-89). 24 esetben (35%) hagyományos frakcionálást alkalmaztak. SRT-t 45 esetben (65%)

végeztek 27 Gy (12-30 Gy) medián dózissal, 3 (1-5) medián frakcióval. Statisztikai elemzést végeztek a CBCT adatokon alapuló inter- és intrafrakcionális variabilitás, illetve az SGRT adatokon alapuló intrafrakcionális variabilitás tekintetében, az egyes translációs és rotációs értékekre vonatkozóan. Az összegyűjtött adatokat kvantitatív folytonos változóknak tekintették, és eloszlásukat a következő módszerekkel értékelték: átlag, szórás, 95%-os relatív konfidenciaintervallummal (95% CI) és kvartilisekkel (25%, 50% és 75%). Az interfakcionális CBCT átlag értékei (\pm szórás) a teljes vizsgálati populációra vonatkozóan hosszirányban 0,9 mm (\pm 0,8mm), oldalirányban 0,8 mm (\pm 0,6 mm), függőlegesen 1,1 mm (\pm 0,9 mm), roll 0,58° (\pm 0,49°), pitch 0,59° (\pm 0,49°), yaw 0,67° (\pm 0,53°) volt. Az intrafrakcionális CBCT átlag értékei (\pm szórás) az SRT vizsgálati csoportra hosszirányban 0,3 mm (\pm 0,3 mm), oldalirányban 0,3 mm (\pm 0,3 mm), függőlegesen 0,4 mm (\pm 0,3 mm), roll 0,22° (\pm 0,26°), pitch 0,33° (\pm 0,29°), yaw 0,24° (\pm 0,26°). Az intrafrakcionális SGRT átlag értékei (i-initial/kezelés előtti, m-monitoring/kezelés alatti, f-final/kezelés utáni): i_m_f hosszirányban 0,09 mm, 0,45 mm, 0,31 mm; i_m_f oldalirányban 0,07 mm, 0,36 mm, 0,20 mm; i_m_f függőlegesen 0,06 mm, 0,31 mm, 0,22 mm; i_m_f roll 0,025°, 0,208°, 0,118°; i_m_f pitch 0,036°, 0,307°, 0,194°; i_m_f yaw 0,039°, 0,274°, 0,189°. Az immobilizációs megoldás reprodukálható és stabil, valamint a LINAC-alapú SRT esetén megfelelő az 1 mm-es CTV-PTV margó (Gregucci és mtsai., 2021).

Ibrahim és munkatársai tanulmányának célja, hogy ismertesse az agyi metasztázisok kezelésében a lineáris gyorsítóval végzett keret nélküli SRS terápiás eredményeit és toxicitását. A montreali Maisonneuve-Rosemont Kórházban (Kanada) 2010 októbere és 2016 júliusa között 141 beteg (57 férfi, 84 nő) 194 metasztatikus lézióját kezelték. A medián életkor 62 év (37-89) volt. Az agyi metasztázisok többnyire tüdő (n=87, 62%) és emlő (n=19, 13%) elsődleges daganatból származtak. Alkalmazott kezelés: SRS önmagában 71 betegnél (50%), WBRT+SRS 38 betegnél (27%), műtét+SRS 21 betegnél (15%), WBRT+műtét+SRS 11 betegnél (8%). A sugárkezelések 94%-ában (132 betegnél) egy frakciót adtak le (SRS). Frakcionált sugársebészetet 9 betegnél (6%) végeztek 3 frakcióban. Minden túlélési időt a Kaplan-Meier-módszerrel, az összes kumulatív előfordulást pedig versengő kockázatelemzéssel számították ki. A teljes túlélést 139 beteg esetében vizsgálták. Az elemzés időpontjában 33 beteg (23%) volt még életben. Az első évben a betegek 25%-ánál, a második évben a betegek 38%-ánál jelentkezett helyi kiújulás. Az első két évben a radionecrosis kumulatív előfordulása stabilan 2% volt. Az agyi metasztázis LINAC-alapú keret nélküli SRS-sel történő kezelése a teljes túlélés és a progressziómentes túlélés tekintetében összehasonlítható volt a hagyományos keretalapú SRS irodalmi adataival, miközben kevésbé invazív és kényelmesebb a beteg számára (Ibrahim és mtsai., 2021).

Marcrom és munkatársai tanulmányának célja az SRT biztonságosságának és hatékonyságának értékelése, valamint az agyi áttétek kezelésében betöltött szerepének további meghatározása. 2008 augusztusa és 2015 novembere között a birminghami Alabama Egyetemen (USA) 72 beteg (48 férfi, 24 nő) 182 agyi áttétét (medián 2, 1-16) kezelték SRT-vel, medián életkor 63 év (23-93). A leggyakoribb primer tumorok tüdő (n=84, 46%), urogenitális (n=28, 16%) és melanoma (n=27, 15%). A teljes túlélést és a toxicitástól való mentességet a Kaplan-Meier-módszerrel becsülték betegenként, és a sugárkezelés kezdetétől számították. A csoportok közötti Kaplan-Meier becsléseket a log-rank teszttel hasonlították össze. A tumor és a kezelési paraméterek hatását a helyi kontrollra egyváltozós és többváltozós Cox-féle arányos kockázati modellekkel értékelték. A kisebb daganatok lokális kontrollja szignifikánsan jobbnak bizonyult a nagyobb daganatokhoz képest. A 12 hónapos helyi kontroll a <3 cm átmérőjű tumorok esetén 95%, a ≥ 3 cm-es tumoroknál 61% ($P < .001$). A 12 hónapos helyi kontroll Kaplan-Meier becslés szerint a 30 Gy-vel kezelt tumorok esetén 91%, a 25 Gy-vel kezelt tumorok esetén 75% ($P = .015$). Tehát további dóziskalibrációs vizsgálatokra van szükség, hogy feltárják az SRT hatékonyságának és toxicitásának megfelelő egyensúlyát a nagyobb méretű agyi áttéteknél (Marcrom és mtsai., 2017).

Balducci és munkatársai a WBRT-t követő SRS biztonságosságát és hatékonyságát értékelték az SRT-vel összehasonlítva agyi oligometasztázisos betegeknél. Visszamenőlegesen gyűjtöttek 379 betegre vonatkozó adatot, akiket 1997 januárja és 2010 márciusa között kezeltek a római Szent Szív Katolikus Egyetemen (Olaszország). Végül 47 beteg adatait értékelték (25 férfi, 22 nő) a medián életkor 57 év (40-77). Az agyi áttétek medián száma 1 (1-2). A WBRT után 17 betegnél SRS-t (15-20 Gy), 30 betegnél pedig SRT-t (20-25 Gy napi 5Gy-s frakciókban) alkalmaztak. A Student féle t-próbát használták annak ellenőrzésére, hogy a prognosztikai tényezők megoszlásában nincs-e statisztikailag szignifikáns különbség a két csoport között. A helyi kontroll arányokat és a teljes túlélést a Kaplan-Meier módszerrel számították ki. A kovariánsok túlélésre gyakorolt hatásának elemzésére a Cox-féle arányos kockázati modellt használták. Az átlagos követési idő 102 hónap volt (17-151); a medián túlélés 22 hónap az SRS és 16 hónap az SRT csoportban. Az 1 és 5 éves túlélés 56% és 16% volt az SRS, valamint 62,1% és 3% az SRT esetén. Egyik kezelés sem volt szignifikáns hatással a teljes túlélésre ($p = 0,4$). Az 1 éves helyi kontroll arány 80% SRS esetén és 61,1% SRT esetén ($p = 0,15$). Az SRS vagy az SRT a WBRT-t követően ugyanazt az eredményt nyújthatja az agyi oligometasztázisban szenvedő betegeknél (Balducci és mtsai., 2015).

Tarnavski és munkatársai tanulmányának célja, az intracranialis tumorok sztereotaxiás sugárterápiájában és sugársebészetében alkalmazott intrafrakcionális pozicionálási bizonytalanság elemzése. A koppenhágai Rigs Kórházban (Dánia) 2009 júniusa és 2012 szeptembere között kezelt

288 beteg, 1344 frakciójának kezelési adatait elemezték. A betegeket általában egy frakcióval kezelték, 18 Gy-vel. Két különböző típusú betegrögzítő maszkot alkalmaztak ("CIP", Civco Posicast fejmaszk, és "TMB", BrainLab AG termoplasztikus maszk). Sztereoszkópos képalkotást (ExacTrac®, BrainLab AG, Németország) és 6D asztalpozícionálási korrekciót (Robotic couch®, BrainLab, Németország) végeztek minden kezelés előtt. Értékelték a szórást; az 1, 2, 3, 4 és 5 mm-nél, valamint az 1, 2, 3, 4 és 5 foknál nagyobb pozícionálási hibák gyakoriságát. Az adatokat három csoportba sorolták a verifikáció és a kezelés közötti időkésltetés alapján: 5 percnél rövidebb, 5-10 perces és 10 percnél hosszabb. Ezután levezették a 2 mm-nél nagyobb translációs eltérések, illetve a 2 foknál nagyobb rotációs eltérések gyakoriságát az egyes időkésltetési csoportokban (Fisher féle egzakt próba). Megállapították, hogy a translációs korrekciók nagysága szignifikánsan összefügg a késleltetési idővel. Továbbá a maximális translációs és rotációs eltérések is összefüggést mutattak. Tehát az SRT/SRS betegek egy alcsoportjánál jelentős pozícionálási hiba fordulhat elő, ha ezt a kezelés során nem figyelik és nem korrigálják, valamint a képalkotási és a beadási idő 5 perc alatt tartása az előnyösebb (Tarnavski és mtsai., 2016).

Nielsen és munkatársai kutatása arra irányult, hogy értékelje a keret nélküli agyi SRS-sel és tüdő SBRT-vel (stereotactic body radiation therapy) kezelt betegeknél a rotációs asztalkorrekciók hatását a kezelés pontosságára, valamint az FFF (flattening filter free) technika bevezetésének hatását az intrafrakcionális mozgásokra (IFM). Az Odense Egyetemi Kórházban (Dánia) 2013 márciusa és 2014 augusztusa között kezelt 19 FF (flattening filter) és 57 FFF agyi SRS kezelést értékelték. Minden beteget 20 Gy-vel kezeltek 1 frakcióban. Kezelés menete: pozícionálás, korrekció előtti CBCT, 6D korrekció, korrekció utáni CBCT, kezelés első fele, frakcióközépi CBCT, kezelés második fele. Valamint 2010. április és 2014. augusztus között kezelt 451 FF és 294 FFF tüdő SBRT kezelést is értékelték. Itt is közbe iktattak a kezelésbe egy frakcióközépi 4D CBCT-t. A translációs és rotációs koordinátaeloszlások normalitását minden fő irányban Q-Q ábrák segítségével értékelték. A szórások közötti különbségek vizsgálatára Levene-tesztet, az átlagok közötti különbségek vizsgálatára pedig t-próbát alkalmaztak. A translációs IFM vektorhosszának különbségeit FF és FFF esetében Mann-Whitney U teszttel elemezték. Az SRS esetében a kezelési idő 21%-kal, az SBRT esetében pedig 25%-kal csökkent FFF technikával. Az IFM azonban csak az SBRT esetében csökkent jelentősen. Az agyi SRS esetében a 6D-s asztalkorrekció jelentősen javítja a beteg beállítási pontosságát (Nielsen és mtsai., 2016).

Lamba és munkatársai metaanalízisükben arra törekedtek, hogy összehasonlítsák az egyes posztoperatív sugárkezelési módok hatékonyságát - sztereotaktikus sugársebészet versus teljes agyi besugárzás intracranialis metasztázis reszekció után - a tumor kiújulása és túlélése tekintetében. A Pubmed, az Embase és a Cochrane adatbázisokban 2016. júniusáig kerestek olyan

kohorsz-tanulmányokat, amelyek az SRS vagy WBRT eredményeiről számoltak be metasztázis reszekció után. Az összevont hatásbecsléseket rögzített hatású és véletlenszerű hatású modellekkel számították ki a lokális kiújulásra, a távoli kiújulásra és a teljes túlélésre. Szisztematikusan áttekintették azokat a betegeket, akik 1-3 agyi áttét miatt reszekción estek át és WBRT vagy SRS szerepelt a posztoperatív kezeléseik között. Nyolc retrospektív kohorsz vizsgálatot vontak be 646 beteg bevonásával (238 SRS és 408 WBRT beteg). Összehasonlítva az SRS-t a WBRT-vel, a fix hatású modellt használó teljes nyers kockázati arány 0,59 volt lokális kiújulás esetén 3 vizsgálatban, 1,09 távoli kiújulás esetén 3 vizsgálatban és 2,99 leptomeningeális betegség esetén 2 tanulmányban. A medián teljes túlélés kockázati aránya 0,47 volt (4 vizsgálat) fix hatású modellben, de a véletlen hatású modellben már nem volt szignifikáns. SRS alkalmazásánál a leukoencephalopathia alacsonyabb (1 vizsgálat), a sugárnekrózis magasabb kockázattal (1 vizsgálat) járt. A retrospektív kohorsz vizsgálatok alapján ennek a tanulmánynak az eredményei azt sugallják, hogy a reszekciós üreg SRS-je hasonló túlélést és hasonló lokális és távoli kontrollt ad, mint az adjuváns WBRT, ugyanakkor nagyobb kockázatot jelent a leptomeningeális betegség kialakulásában. Az SRS-sel kapcsolatos jövőbeli kutatásoknak arra kell összpontosítaniuk, hogy előtérbe helyezték azokat a különböző tényezőket, amelyek előnyben részesíthetik az SRS-t a WBRT-vel szemben (Lamba és mtsai., 2017).

1.2. Általános elvek

Epidemiológia

Az agyi áttétek a leggyakoribb intracranialis rosszindulatú daganatok, a felnőttkori agydaganatok legnagyobb részét képezik és a malignus daganatok 20-40%-ában alakulnak ki, emelve a daganatos morbiditást és mortalitást (Khuntia, 2015). Magyarországon évente kb. 3500-3800 új esetet diagnosztizálnak. Az incidencia emelkedik, melynek oka, hogy a korszerű diagnosztikai eljárásokkal egyre kisebb léziók kerülnek felismerésre, valamint a napjainkban alkalmazható egyre korszerűbb kezelések segítségével a daganatos betegek túlélése növekszik, így az életkor és a daganatos túlélés növekedésével az agyi metasztázisok megjelenése is gyakoribb.

Leggyakrabban a tüdő (kissejtes és nem kissejtes forma egyaránt - 40%), a melanoma (30%) és az emlődaganatok (25%) esetében fordulnak elő. A vese, a gasztrointesztinális, a nőgyógyászati és a here csírasejtes daganatai, valamint a lymphomák esetében is alakulhatnak ki agyi metasztázisok kisebb arányban (OECD and European Observatory on Health Systems and Policies, 2022).

A megbetegedések 20%-ában a primer tumor nem ismert az agyi metasztázisok megjelenésekor (CUP– cancer of unknown primary). Az áttétek 80%-ban a nagyagyban, 15%-ban a kisagyban, 5%-ban az agytörzsben helyezkednek el, 60%-ban multiplex elváltozások, leggyakrabban melanoma esetében. A meningeális szórás – meningeális carcinomatosis – a leukémiák, lymphomák, tüdő és emlődaganatok esetében gyakori (Mehta és mtsai., 2005; OECD and European Observatory on Health Systems and Policies, 2022).

Tünetek és panaszok

Az agyi metasztázis, mint bármely térfoglaló folyamat, kellő méretet elérve, vagy elhelyezkedésénél fogva koponyaűri nyomásfokozódást, izgalmi vagy kiesési tüneteket, herniációt is okozhat az erre jellemző általános tünetekkel. A beteg góctüneteinek kívül a koponyaűri nyomásfokozódás diffúz corticalis/központi idegrendszeri funkciózavart okoz, progresszív hypnoid tudatzavar észlelhető. Akár kisméretű lézió is elzárhatja a liquorkeringés útját, ekkor occlusiv hydrocephalus alakul ki. A kiterjedt vasogen ödéma és a multiplex áttétek hatása összeadódhat, fokozva a klinikai tünetek súlyosságát.

Az intracranialis nyomásfokozódásra utaló panaszok mellett, az alábbi különböző agyi területekre specifikus neurológiai tünetek felismerésére kell törekedni: fejfájás, szédülés, hányinger, hányás (gyakran hányinger nélkül, reggel explozív módon), aluszékonyság, koncentrációs készség csökkenése, intellektuális teljesítmény hanyatlása, memóriazavar, hangulatváltozás, személyiségváltozás, látászavar, beszédzavar, hallászavar, epilepsziás tünet, paresis, paraesthesia, koordinációs zavar, tarkómerevség, csuklás, bradycardia, vérnyomás emelkedés, légzészavar, eszméletvesztés, kóma (Lin & DeAngelis, 2015).

Az agyi metasztázisok patológiai jellemzői

Amennyiben sikerül szövettani mintát nyerni a korszerű citopatológiai és molekuláris genetikai vizsgálatok (IHC, FISH, PCR, RLGS) eredményei alapján a feltételezett primer tumor diagnózisa igazolható. Az EGFR overexpresszió, p53 overexpresszió, DNS hipo/hipermetiláció mértéke, DNS-repair mechanizmusok károsodása, VEGF és egyéb jelátviteli utak feltérképezése révén, a molekuláris patológiai jellemzők a jövő molekuláris terápiás célpontjaivá válhatnak. Ezáltal cél az individuális daganatterápia, vagyis a molekuláris patológiai jellemzők alapján felállított személyre szabott kezelési terv (Lin & DeAngelis, 2015; Soffiatti és mtsai., 2017).

Képalkotó diagnosztika

A diagnosztikában az első lépés a primer tumor és az esetlegesen más szerveket érintő metasztázisok keresése; elengedhetetlen a mellkasi és hasi CT, mammográfia, fül-orr-gégészeti, urológiai, bőrgyógyászati, tüdőgyógyászati, gasztroenterológiai és nőgyógyászati vizsgálat elvégzése. Ismeretlen eredetű primer tumor keresésében a PET-CT is fontos szerepet játszik. Ha a kivizsgálás során primer tumor nem igazolható, az intracranialis elváltozás biopsziája, műtéti eltávolítása szükséges.

A morfológiai és funkcionális képalkotó vizsgálatok, mint a kontrasztanyag CT, diffúziós MRI, dinamikus MRI, perfúziós MRI, SPECT, PET-CT, PET-MRI szükségesek az agyi metasztázisok diagnózisához, kezeléséhez és követéséhez. Ezek az eljárások a diagnosztikában a demyelinizációs és gyulladásos kórképek kizárásához, a biopszia helyének megválasztásához és a sugárterápia tervezéséhez is szükségesek. A fenti vizsgálatok alkalmasak a posztoperatív tumor residuum felismerésére, a posztoperatív és posztirradiációs elváltozások, valamint a tumorrecidíva differenciáldiagnosztikájára (Lin & DeAngelis, 2015; Soffietti és mtsai., 2017).

Computed Tomography (CT)

CT vizsgálattal a metasztázisok lehetnek hipo-, izo- és hiperdenzek a szomszédos agyi parenchymához képest. Hipodenzitás jellemző a tüdő, emlő és veseeredetű metasztázisokra, rendszerint széles ödéma veszi körül, így natív képeken nem lehet a metasztázist elhatárolni. A hiperdenz metasztázisok már a natív CT-vel is jól láthatóak: gyakori a gasztrointesztinális eredetű, vagy a kissejtes tüdőráknál. Ugyancsak hiperdenzitásként észleljük, ha a metasztázis bevérzett; erre hajlamos a melanoma és a choriocarcinoma metasztázisa (a bevérzés rendszerint acut neurológiai tünetekkel jár). A ritkán parenchymás lymphoma és leukémia (chloroma) depositumok (a lymphomák leptomeningealis hajlamúak) enyhén hiperdenzek. A vegyes denzitás jellemző lehet a melanomákon kívül a renalis és tüdő eredetű metasztázisokra is.

Amíg kisméretű a metasztázis rendszerint gyengén halmoz, a halmozás lehet gyűrűszerű, különösen a nagyméretű metasztázisok esetében (centralis necrosis, de vannak primeren cysticus jellegű metasztázisok is) CT-vel is jól látható a csontdestruktó, a csontra terjedés és a csontmetasztázis (Lin & DeAngelis, 2015; Soffietti és mtsai., 2017).

Magnetic Resonance Imaging (MRI)

MRI az elsődlegesen választandó módszer a metasztázisok azonosítására. Komplex neuro-onkológiai ellátással rendelkező egészségügyi ellátó helyeken T2WI axialis, valamint FLAIR coronalis mérést követően DTI mérés, majd izotróp voxeles 3D T1WI vizsgálat végzendő. Ezt

követően MR spektroszkópia (lokalizált, illetve 2D vagy 3D MR spektroszkópos képalkotás, metabolit térképezés), a tumor lokalizációjának és a tervezett műtét ismeretében funkcionális MR vizsgálat (beszéd lateralizáció, memória, sensoros vagy motoros fMRI vizsgálat) a követendő protokoll.

T1 súlyozással a legtöbb tumor és metasztázis az agyban közepes, vagy gyenge jeladású. T2 súlyozott képeken a tumorok/metasztázisok jele erős, a magasabb víztartalom következtében. Ha a tumor alacsony jelintenzitású a T2 súlyozott felvételen, akkor sejtdús daganat lehet (pl. lymphoma), jelszegénységét melanin (melanoma metasztázis), meszesedés vagy régi vérzés is okozhat (Lin & DeAngelis, 2015; Soffietti és mtsai., 2017).

Positron Emission Tomography-Computer Tomograph (PET CT)

A metabolikus morfológiai vizsgálatok alapvetően nem tartoznak a központi idegrendszeri áttétek alapdiagnosztikai módszerei közé. A klasszikus FDG-PET vizsgálatok mellett a központi idegrendszerben aminosav tracer alapú vizsgálatokat alkalmazzák, döntően a primer agytumrok diagnosztizálásában. A 18F-FET, 11C-MET és a 18F-FDOPA PET felhasználási területei az agydaganatok differenciáldiagnosztikája (sugárnekrózis és recidív tumor elkülönítése, leggyakrabban FDG-PET- kettős tracers vizsgálatként), a tumorhatárok meghatározása, a célzott biopszia, sugárterápia tervezése, daganatok prognózisának meghatározása, tumor relapsus és a kezelések hatásának elkülönítése, a tumorok követése (Lin & DeAngelis, 2015; Lizarraga és mtsai., 2014; Soffietti és mtsai., 2017).

Prognózis

A prognózist a beteg performance státusza (Karnofsky index – KPS), a primer tumor, az életkor, a metasztázisok lokalizációjának száma, mérete és az okozott ödéma mértéke befolyásolja. A túlélés szempontjából a KPS az egyik legfontosabb tényező. A másik fontos tényező a betegség extracranialis manifesztációjának kiterjedtsége és kontroll alatt tarthatósága. Ezzel együtt az átlagos túlélés nem haladja meg az egy évet, a BM-ben szenvedő betegek 20 - 30%-a hal meg a progrediáló lokális státusz következtében. Az agyi metasztázis az egyik fő ok, amely súlyosan csökkentheti a betegek életminőségét, ezért törekedni kell a neurológiai tünetmentesség elérésére a kezelések során (Balducci és mtsai., 2015; Shinde és mtsai., 2019).

Az agyi metasztázisok ellátása

Egyszerű kezelési séma az agyi metasztázisok kezelésére nem adható, minden esetben egyedi elbírálás szükséges. Hazánkban a nemzetközi standardoknak megfelelően onkoteamek működnek.

A neurológiai onkoteamben résztvevő szakmák (idegsebész, sugárterapeuta, radiológus, patológus, neurológus és onkológus) együttműködésével és konszenzusával állítható fel az optimális kezelési terv és a betegség minden fázisában interdiszciplináris kezelés majd követés szükséges (Patchell, 2003).

Agyi metasztázisok sebészi kezelése

Az agyi metasztázisok ellátásában az onkológiai sebészet irányelvei részben érvényesülhetnek. A metasztázisok lokalizációja és száma szab határt a sebészi radikalitásnak, a mikrosebészet és neurointenzív háttér megléte elengedhetetlen. Képkalkotás által vezérelt sztereotaxiás navigáció alkalmazása szükséges az elokvens területet érintő metasztázisok eltávolításánál.

A metastasectomy soliter agyi metasztázis esetén növeli a túlélést. A metastasectomyt követően adjuváns kezelés szükséges – WBRT, SRS/SRT vagy kemoterápia formájában – adjuváns kezelés nélkül a lokális recidíva esélye 20 – 40 %, 1 éven belül.

Sebészi eltávolítás választható az alábbi feltételek egyidejű teljesülése esetén:

- limitált számú, újonnan diagnosztizált metasztázis (max.: 3)
- 3 cm-nél nagyobb átmérőjű lézió
- necroticus vagy cysticus komponens
- térfoglaló hatás – „mass effect” (jelentős ödéma, középvonali eltolás)
- posterior fossa lokalizációban hydrocephalust okozó metasztázis
- tüneteket okozó elokvens régió lokalizáció
- KPS 60 feletti performance státusz
- kontrollált/nem kimutatható szisztémás metasztázisok, kontrollált alapbetegség
- nem kontrollált alapbetegség esetén radiorezisztens áttéteknél (melanoma, renalcell. cc., colon adenoc. met.) megfontolandó
- megfelelő klinikai, diagnosztikai és supportív háttér (Patchell, 2003).

Agyi metasztázisok gyógyszeres kezelése

Az agyi metasztázisok kezelésében egyedül kissejtes tüdőrákban bizonyított önállóan a kemoterápia hatékonysága (a WBRT-hez hasonlóan) cisplatin, carboplatin, etoposid, topotecan, pemetrexed alkalmazásával. A legfőbb problémát az jelenti, hogy a szisztémásan adott gyógyszerek döntő része nem képes penetrálni a vér-agy gáton, ezáltal hatása erősen limitált. Egyéb solid tumoroknál mindig csak a sebészi és sugárkezelés kiegészítéseként alkalmaznak kemoterápiát, adjuváns vagy elsővonalbeli, illetve palliatív célzattal, a primer tumornak megfelelő gyógyszer-kombináció formájában. Az agyi metasztázisok kemoszenzitivitása függ a primer

tumor kemoszenzitivitásától, valamint attól, hogy a gyógyszer terápiás szintet tud-e elérni a tumorban (Patchell, 2003).

Agyi metasztázisok szupportív kezelése

Az intracranialis nyomásfokozódás tüneteinek súlyossága alapján nyomáscsökkentés és dehidráció válhat szükségessé akár orális akár parenterális formában. Postoperatív stádiumban a mielőbbi mobilizálás, decubitus és thrombosis profilaxis, valamint a roboráló diéta szerepe hangsúlyozandó. A motoros vagy sensoros, illetve kognitív funkciók sérülése miatt, gyógytornász, pszichológus aktív közreműködése is szükséges a betegek kezelése során (Patchell, 2003).

1.3. Agyi metasztázisok sugárkezelése

A komplex neuroonkológiai kezelés lényege, hogy az összes kezelési lehetőség egyidejűleg kerüljön mérlegelésre és az alapbetegség, a funkcionális állapot figyelembevételével legyen kidolgozva a terápiás terv. A radioterápia akár önmagában, akár műtétet követően, továbbra is az agyi áttétek kezelésének gold standardja (Lamba és mtsai., 2017; Patchell, 2003; Soffietti és mtsai., 2017). Az agyi metasztázisok sugárterápiás kezelési lehetőségei széleskörűek, az alábbi technikák szerint részletezve.

Whole Brain Radiotherapy (WBRT)

Teljes koponyaűri besugárzást leggyakrabban multiplex agyi áttétek esetén végeznek (ritkább indikációk: limfómák, multiplex gliómák). Tulajdonképpen ez a leggyakrabban végzett neuroonkológiai célzatú beavatkozás. A technológiai fejlődés birtokában azonban itt is a 3D tervezés és ellátás a követendő cél. WBRT kezelés agyi áttétképződést megelőző célzattal is végezhető, például kissejtes tüdőrák kezelése során.

WBRT esetében céltérfogat az egész agyállomány. A legrégebben alkalmazott technika, mely önállóan és műtétet követően is alkalmazható. Multiplex, kiterjedt elváltozások, leptomeningeális érintettség esetén jön szóba első körben, döntően palliatív jelleggel, általában 10x3 Gy összdózisban, frakcionáltan, rossz állapotú beteg esetében a rövid 5x4 Gy-s frakcionálási séma szerint (Lamba és mtsai., 2017; Patchell, 2003).

Focal Brain Radiotherapy (FBRT)

A részleges agyi besugárzás a tumorágy célzott, postoperatív, adjuváns besugárzása, metastasectomiát követően alkalmazzák. Napjainkban postoperatíván sokkal inkább a sugárbesészteti eljárásokat részesítik előnybe.

Sztereotaxiás külső sugárkezelési eljárások

Leggyakrabban a központi idegrendszeri elváltozások (agyi metasztázisok, recidív meningeomák, acusticus neurinoma) fracionált (Stereotactic Radiotherapy - SRT) vagy sugársebészeti (Stereotactic Radiosurgery - SRS) kezelési modalitása a sztereotaxia. A sztereotaxiás sugárkezelési eljárások lényege, hogy egy nagy pontosságú rögzítő-besugárzó rendszer alkalmazásával kisméretű célterületek magas dózissal történő ellátása során a környező szövetek dózisterhelése alacsony marad. A magas dózisok kiszolgálása egyes területeken, mint például az agyi metasztázisok sugársebészeti ellátása esetén, a hagyományos sebészeti eljárásokkal egyenértékű terápiás hatást eredményez (Baliga és mtsai., 2017; Clark és mtsai., 2010; Simon és mtsai., 2022). A gyakorlatban a kezelési lokalizációk alapján bonthatók csoportokra a sztereotaxiás beavatkozások.

Stereotactic Radiosurgery (SRS)

A sztereotaxiás sugársebészet az idegsebészet és a sugárterápia határterülete, alternatív, non-invazív technika. Egydózisú sugárkezelési eljárás, de lehet fracionáltan is alkalmazni - fSRS. Lényege, hogy az agyi metasztázist, a céltérfogaton belüli agyállományt, pontosan célzott, nagydózisú sugárenergia éri, sugárnekrózis jön létre a környező ép agyállomány lehető legkisebb sugárterhelése mellett. A pontbesugárzással általában 30 cm³-nél kisebb, maximálisan 4 céltérfogat, agyi metasztázis kezelhető. Az SRS sugársebészeti módszer esetében az egy alkalommal leadott, ablatív sugárdózis 16-26 Gy/frakció (Chao és mtsai., 2018; Jacob és mtsai., 2018; Kocher és mtsai., 2014; Lamba és mtsai., 2017).

Stereotactic Radiotherapy (SRT)

A sztereotaxiás sugárterápia lehetővé teszi a nagyobb méretű, akár cisztózusos léziók kezelését is az agy kritikus területein. A több alkalommal végzett sugárkezelés fracionálási sémái változatosak; az alapbetegségtől, lokalizációtól és kiterjedéstől függően 3-6 frakcióban 5-9 Gy lehet (Baliga és mtsai., 2017; Clark és mtsai., 2010; Lamba és mtsai., 2017).

Az intracranialis SRT-k során alapvető követelmény, hogy a precíz betegrögzítésre (speciális sztereotaxiás rögzítő rendszerek), a megfelelően kisméretű mezők alakjának pontos

megformálására (speciális insertek, illetve micro-multileaf-collimátor, mMLC) és a dózis korrekt leadására legyen képes a rendszer, a kezelési folyamat képi ellenőrzése, dozimetriája és minőségbiztosítása mellett (Kamath és mtsai., 2005; Kwon és mtsai., 2009; Marcrom és mtsai., 2017; Mazzola és mtsai., 2019; Mehta és mtsai., 2005).

Az intracranialis SRS-SRT indikációs területei

A sztereotaxiás pontbesugárzás idegsebészeti indikációja a központi idegrendszer kisebb volumenű körülírt, jól elhatárolt elváltozásai, melyek általános vagy helyi, esetleg onkológiai szempontból műtéti megoldásra alkalmatlanok. Jellemzően ezek a benignus tumorok (acusticus neurinomák/scwhannomák, meningeoma, pinealoma, hypophysis adenoma, agyalapi chordoma), a malignomák (elsősorban agyi áttétek), az arteriovenosus malformációk és ritkábban a primer agydaganatok (Chao és mtsai., 2018; Jacob és mtsai., 2018; Kocher és mtsai., 2014; Kwon és mtsai., 2009; Mazzola és mtsai., 2019; Mehta és mtsai., 2005). A sugársebészeti indikáció felállításának általános kritériumai:

SRS (Stereotactic Radiosurgery) választható az alábbi feltételek egyidejű teljesülése esetén:

- a metasztázis átmérője nem haladja meg a 3-3,5 cm-t
- a besugározott volumen nem haladja meg a 10-12 cm³-et
- nincs nagy kiterjedésű necroticus vagy cysticus komponens
- sebészeti rezekció nem jön szóba (lokalizáció, komorbiditás)
- KPS 60 feletti performance státusz
- tumorrezekciót követően tumorágy SRS (megfelelő méret, lokalizáció)
- kontrollált/nem kimutatható szisztémás metasztázisok, kontrollált alapbetegség
- megfelelő compliance
- megfelelő technikai, klinikai, diagnosztikai és supportív háttér rendelkezésre áll.

SRT (Stereotactic Radiotherpay) választható az alábbi feltételek egyidejű teljesülése esetén:

- a metasztázis átmérője meghaladja a 3-3,5 cm-t
- a besugározott volumen meghaladja a 10-12 cm³-et
- a göcök száma meghaladja a 3-at – de oligometastaticus
- nagy kiterjedésű necroticus vagy cysticus komponens jelen van
- sebészeti rezekció nem jön szóba (lokalizáció, komorbiditás)
- KPS 60 feletti performance státusz
- tumorrezekciót követően tumorágy SRT

- kontrollált/nem kimutatható szisztémás metasztázisok, kontrollált alapbetegség
- megfelelő compliance
- megfelelő technikai, klinikai, diagnosztikai és supportív háttér rendelkezésre áll.

Az intracranialis SRS-SRT modalitásai

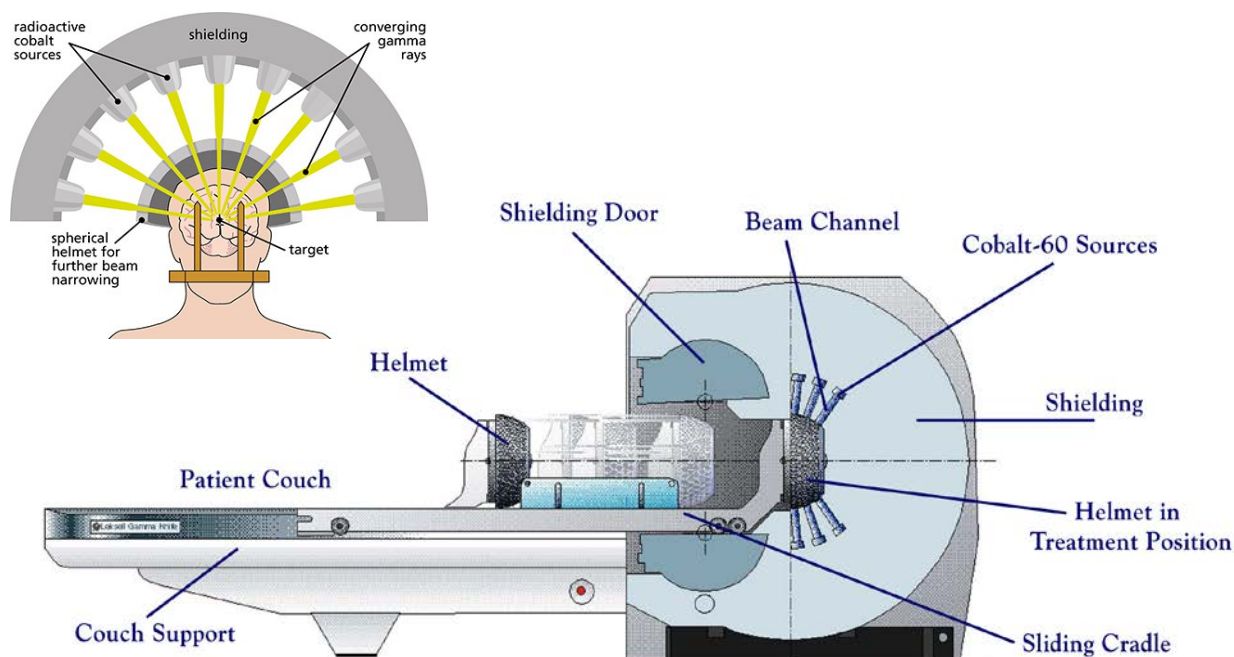
Sztereotaxiás besugárzási technika fő jellemzői a kis céltérfogatok kezelése emelt frakciódózissal egy vagy kevés frakciószám mellett és megfelelő képvezérléssel az ép szövetek maximális védelme érdekében. SRS/SRT kezelést az alábbiakban részletezett berendezésekkel lehet végezni.

Gamma kés (GK)

Sztereotaxiás sugársebészeti beavatkozást először Lars Leksell idegsebész végzett az általa készített gamma késsel (Leksell, Stockholm, 1951), amely az agy térben jól körülhatárolt célterületének konvergencia elven alapuló, egydózisú besugárzására alkalmas (Leksell, 1983).

A beteg koponyájához négy ponton rögzül a fejkeret helyi érzéstelenítés mellett, ezután kerül sor a képalkotó vizsgálatokra. A sztereotaktikus képalkotás során a betegrögzítő fém keretre egy koordináta boxot is helyeznek, melyben olyan markerek vannak, amik segítik a besugárzástervezést a gamma kés szoftverében. Alapvizsgálatként MRI-t használnak kiváló lágyszövetfelbontása miatt, azonban hajlamos a térbeli torzításra, ennek kompenzálására az MRI felvételeket CT képekkel fúzionálják, a vascularis malformációk kezeléséhez pedig digitális szubtrakciós angiográfiával (DSA) egészítik ki. Tervezéses képalkotás alapján határozzák meg a kezelés koordinátáit, a pozícionálás kézi beállítással vagy automata módban történik.

Az eszköz modelltől függően 201 vagy 192 furatú, sugárforrása kobalt-60 izotóp, melyek egy kollimációs rendszerben úgy helyezkednek, hogy az egyes sugárnyalábok egy fókuszpontban találkoznak. Többszörös állómezős technikával, az izocenterre centrált furatok képezik a besugárzási mezőket. Aszerint, hogy az automatika melyik furatba helyez töltetet – és mennyi időre – az elnyelt dózis és annak eloszlása modulálható.



1. ábra Gamma kés és sisak szerkezeti metszete (Forrás: AHED - Advanced Health Education by NOVA Medical School)

Jellemzője a szubmilliméteres nagyságrendű precizitás, $\pm 0,3$ mm mechanikus pontosság a fókuszpontban. Előnye a nagy pozícionálási pontosság, hátránya, hogy csak koponyán belüli térfogatok kezelésére alkalmas, a pozícionáláshoz sztereotaxiás invazív keret rögzítés szükséges, és a sugárforrása fix telekobalt-töltet (Bush és mtsai., 2021; Mendel és mtsai., 2021; Pinkham és mtsai., 2015; Vulpe és mtsai., 2020).

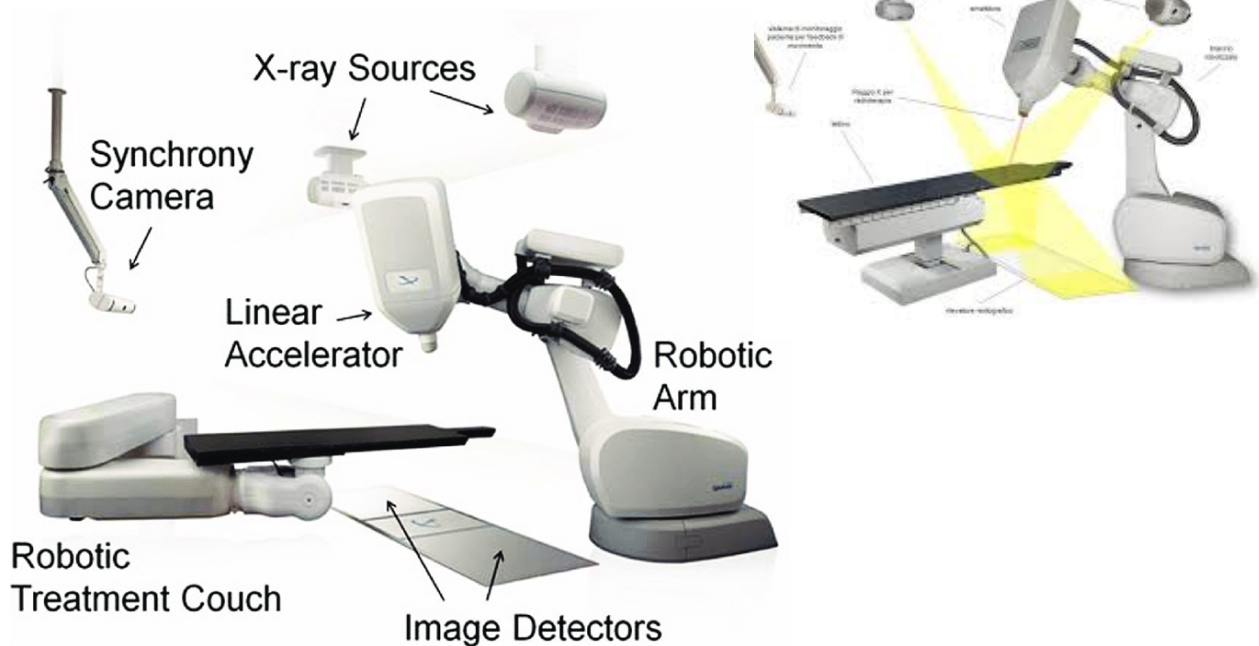
CyberKnife (CK)

A CK rendszer egy robotkaron elhelyezett 6 MV-os lineáris gyorsító, mely 6 szabadsági fokú mozgástengellyel rendelkezik, így képes a besugárzófej a beteg körül szabadon mozogni a tér minden irányában.

Az eljárás a besugárzástervezés alatt meghatározott, általában 100-200, egyedileg kiválasztott és súlyozott besugárzási mezőt alkalmaz a megfelelő dóziseloszlás létrehozásához. Az intracranialis kezelések során nem igényel invazív keretes rögzítést a beteg koponyájához a sztereotaktikus beállítás és ellenőrzés céljából, elegendő a termoplasztikus maszkos fixálás.

Képvezérlése a plafonra szerelt orthogonális röntgen verifikációs rendszer és a padlóba süllyesztett detektorok segítségével milliméteres pontossággal képes az elváltozás helyzetének követésére. A röntgen verifikációnak köszönhetően a kezelés alatt időközönként (60-120 sec) röntgenképek készülnek, melyek pozíció verifikáció és korrekciós lehetőséggel bírnak. Egy-egy kezelés alatt

akár több száz ilyen alacsony dózisu verifikációs képpár készül, melyeket a rendszer automatikusan összevet a referenciaképekkel (tervezési CT-ből digitálisan rekonstruált röntgenkép, DRR) és a legkisebb elmozdulás észlelése esetén automatikusan korigálja a sugárnyaláb helyzetét (Adler Jr. és mtsai., 1997).

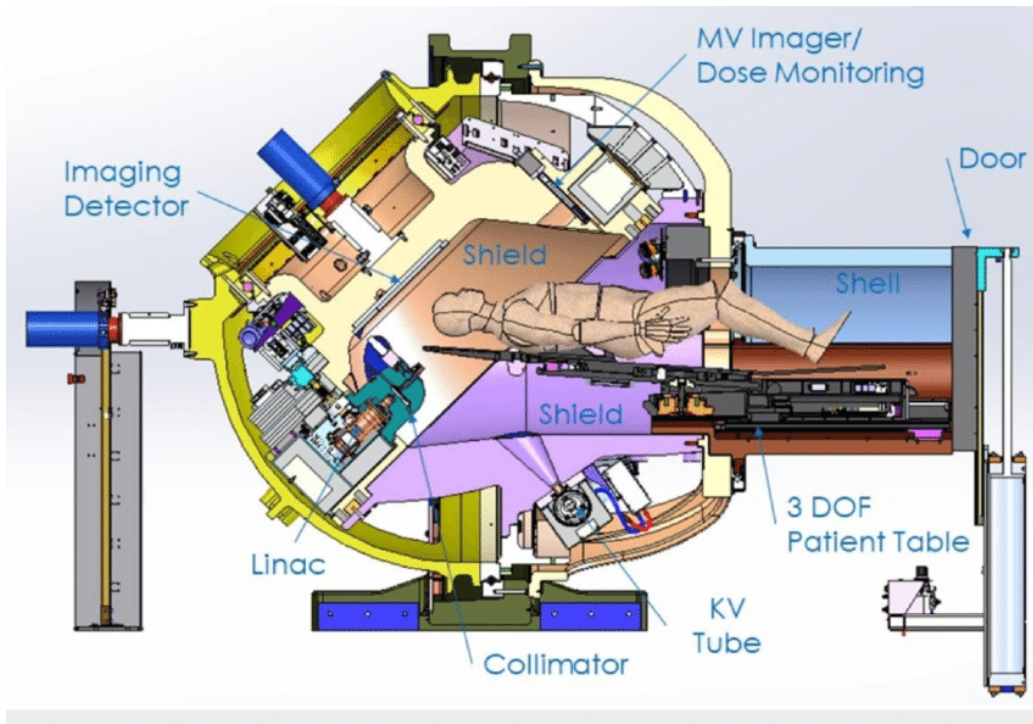


2. ábra Cyberknife és képvezérlése (Forrás: cern.ch, A CERN és a gyógyítás)

A CK rendszerben megtalálható a Synchrony, a világ egyetlen valós idejű, adaptív sugárkezelési technológiája. A Synchrony a sugárkezelést a mozgásban lévő daganatokhoz igazítja azáltal, hogy egy kezelési frakció leadása során pontosan szinkronizálja a kezelési sugárpozíciót a céltérfogathoz. A kifinomult mozgásszinkronizációs technológia szükségtelessé teszi az invazív betegrögzítések használatát vagy a betegek lélegzetvisszatartását (Akino és mtsai., 2019).

Zap-X

A Zap-X egy dedikált, önárnyékolt és teljesen integrált képalkotó rendszerű sugársebészeti rendszer. Sugárforrása egy 2,7 MV-os linac, amely egy nagyméretű giroszkópszerű, sugárvédett kardángyűrűk kombinációjában van felszerelve, melyek mindegyike pontosan forog egy közös izocentrum körül, szubmilliméteres pontosságú, ideális az SRS számára.

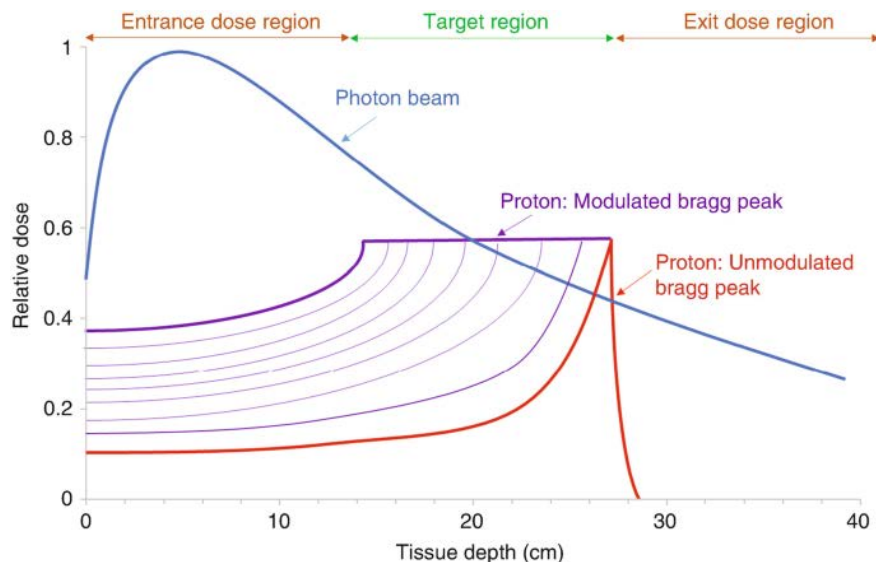


3. ábra Zap-X keresztmetszeti képe: MV-os, kV-os képalkotás (Forrás: *researchgate.net*, uploaded by Georg A. Weidlich)

A betegeket nem invazív, hőre lágyuló maszkokkal rögzítik és egy integrált síkbeli kilovoltos (kV) képalkotó rendszerrel képvezérlik. Egyedülálló kollimátor-kialakítással rendelkezik, ez a kialakítás teszi lehetővé a rendszer bunker nélküli használatát (Conti & Tuleasca, 2021).

Protonterápia

A protonsugárzás terápiás alkalmazásának alapját a rendkívül pontos dóziskiszolgáltatás jelenti, mivel a protonsugárzás energiájának többségét útja végén, a részecske tartományának utolsó néhány milliméterén, az ún. Bragg csúcsban adja le. Egy mono-energetikus proton nyaláb önmagában nem képes lefedni egy kezelési régiót az igen éles Bragg csúcs miatt, viszont, ha az eltérő energiájú és intenzitású proton nyalábok dózis maximumai összeadódnak és kiterjesztett csúcsot (SOBP) alkotnak, ezáltal lehetővé teszik a kiterjedt tumor lokalizációk kezelését is. A klinikai gyakorlatban többszörös Bragg csúcsot hoznak létre a besugárzási mezők lefedéséhez.



4. ábra Protonterápia kezelési nyaláb kialakítása (Forrás: Springer Link, DOI: 10.1007/978-3-030-65137-4_8)

A protonokat lehet gyorsítani szinkrotronban, ciklotronban vagy lineáris gyorsítóban. Egyetlen gyorsító képes kiszolgálni számos kezelőt azáltal, hogy a nyalábtranszport mágnesekkel van kontrollálva annak érdekében, hogy a megfelelő kezelőhelyiségbe vezessék a nyalábot. Két alapvető nyalábmódosító módszer létezik arra, hogy a dózist a céltérfogatra szabjuk, a passzív és aktív nyaláb technika. A protonterápiához használt gyorsítók általában 70-250 MeV energiájú protonokat állítanak elő.

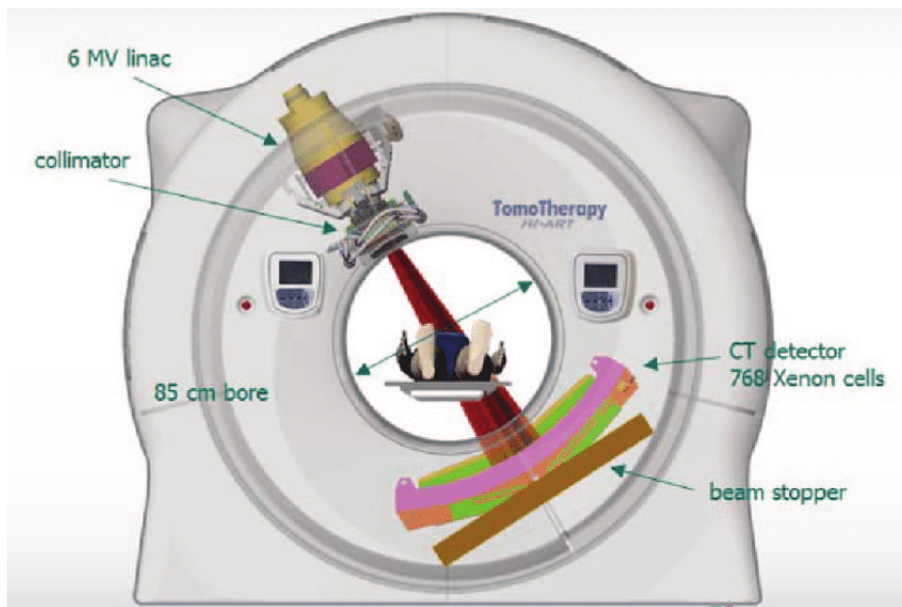
A besugárzástervezéshez CT, MRI képalkotás használata a standard eljárás a tumor és az ép szervek berajzolásakor. Betegpozicionálás és rögzítés: az asztal mozgásának beállítási pontossága ≤ 1 mm, illetve $0,5^\circ$ minden irányban, a kezelés előtt a gantryre szerelt kV-os röntgennel mezőellenőrző felvételt készítenek.

Protonterápia esetében a nyaláb természete miatt szigorúan figyelni kell, hogy a tervezett Bragg csúcs a megfelelő helyen keletkezzen, mert nem elég, hogy a célterület a tervezett pozícióban helyezkedik el, a csontos struktúráknak is pontosan a tervezett helyzetben kell lenniük (Á. Kovács & Simon, 2021; Newhauser & Zhang, 2015).

Tomoterápia

A tomoterápia egy sugárforrással képvezérelt technika, magába foglalja a szkennert és egy részecskegyorsító összekapcsolását, amely a páciens longitudinális tengelye körül forog, miközben a kezelőasztal állandó sebességgel mozog hosszirányban, a besugárzás spirál módban történik.

Beépített on-board MVCT-vel rendelkezik, képalkotási módban a linac (6 MV) nyalábjainak energiasűrűsége szignifikánsan csökken. Egy ilyen konfiguráció előnye, hogy a képalkotó és a kezelő sugárnyalábok lényegében geometriailag azonosak, ami megkönnyíti a szükséges minőségellenőrzést.



5. ábra Tomoterápia képalkotása (Forrás: researchgate.net, uploaded by Jan B Vermorken)

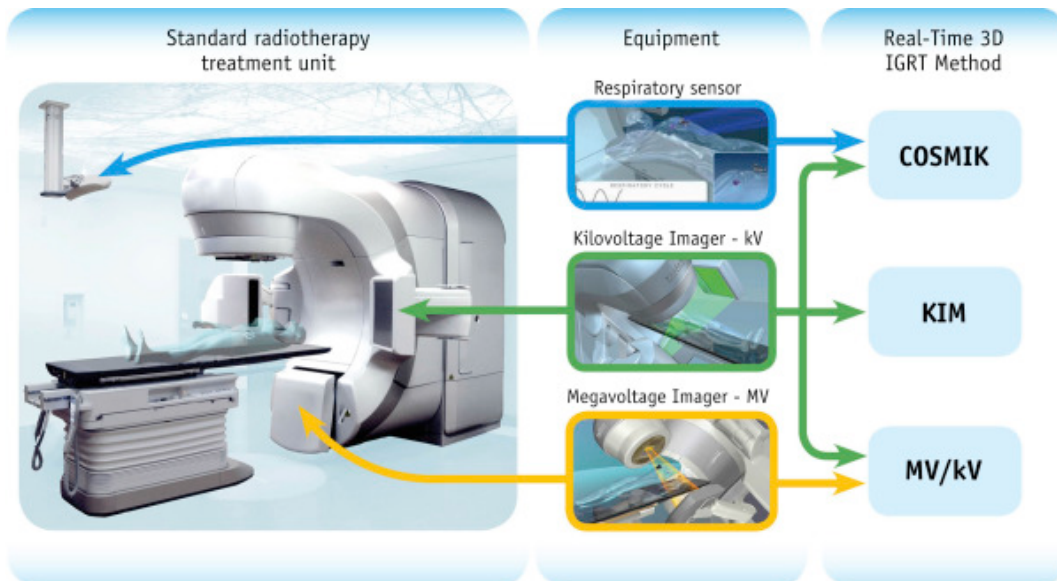
A tomoterápiás képalkotó detektor egy szokásos CT képalkotó rendszer, egy ív alakú xenondetektor van felszerelve a portálra a linac-al szemben. A detektáló térfogat 640 szubmilliméteres kamrából áll, melyeket volfrámlemezek választanak el egymástól. A képalkotáshoz 520 kamrát használnak, a standard képméret 512 x 512 pixel, a látómező 40 cm széles. A tomoterápia képalkotás és kezelés egy készülékben, nincs szükség mezőillesztésre, nincsenek cold/hot spotok, a dóziseloszlás (Mackie és mtsai., 1999).

Lineáris gyorsító alapú rendszerek

A lineáris gyorsítók olyan eszközök, amelyek irányított rádiófrekvenciás hullámok segítségével elektronokat gyorsítanak fel nagy energiákra, a felgyorsított elektronsugár ezután összeütközik vagy „eltalál” egy targetet és röntgensugárzás keletkezik. Az előállított sugárnyaláb kollimált, ez teszi lehetővé a klinikai felhasználást. A linac rendszerek sugársebészeti alkalmazását először Betti és munkatársai írták le 1984-ben, azóta a linac-okat módosították ezen technikákhoz szükséges precizitás és pontosság javítása érdekében. A legtöbb rendszer ugyanazokra az elvekre támaszkodik: a jól kollimált sugárnyaláb a célpontra fókuszál (Betti & Derechinsky, 1984).

Az olyan új besugárzási módszereknél, mint az intenzitásmodulált sugárterápia (Intensity-Modulated Radiation Therapy - IMRT) vagy a volumetrikus modulált sugárterápia (Volumetric Modulated Arc Therapy - VMAT), a linac besugárzás közben a páciens körül forog és besugárzási ívet hoz létre. Az ívek lehetnek egysíkúak és több síkúak is, ahol az ún. non-coplanaris síkú beállítás a kezelőasztal izocentrumából történő elforgatásával érhető el. Mozgó ívbesugárzás kivitelezésénél a kezelőasztal forgózsámolyát 45, 90, illetve 315 és 270 fokra elfordítva a gyorsító és az asztalzsámoly közös forgáspontjában maradó target coronalis, sagitalis, valamint jobb és bal parasagitalis beesési síkból kaphatja meg az előírt frakciódózist. Ezzel a rendszerrel olyan dóziseloszlás érhető el, mely szorosan illeszkedik a céltérfogathoz (Clark és mtsai., 2010; Kamath és mtsai., 2005).

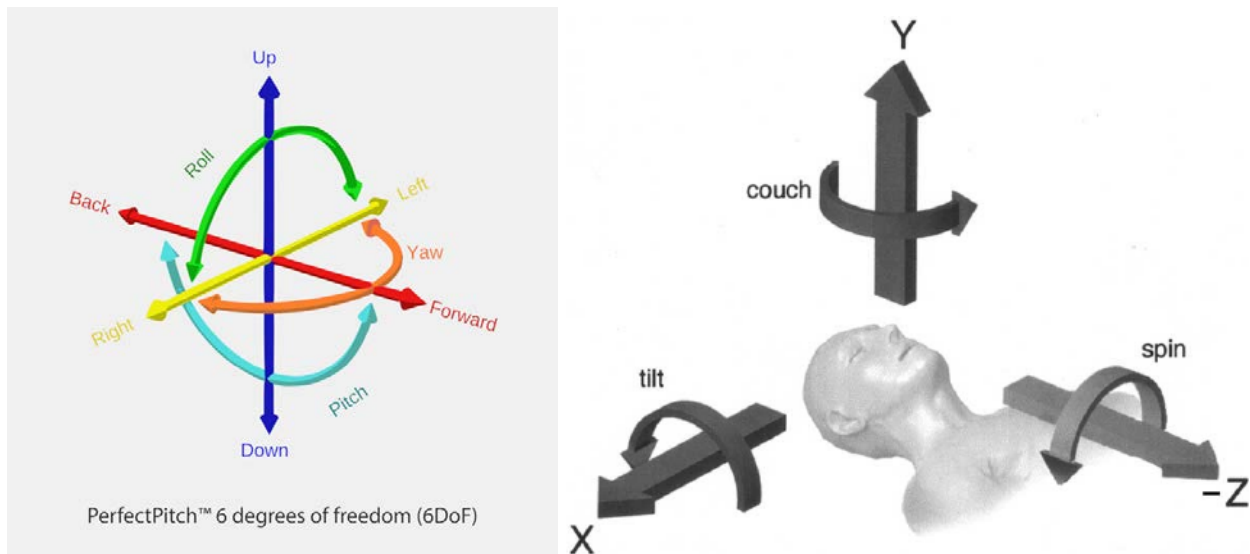
Az ívterápiára képes lineáris gyorsítók képvezérlése a beépített cone-beam CT-nek köszönhetően képessé vált a milliméteres felbontású légyrész-megjelenítésre, a linac-hoz installált berendezés egy körív mentén elforogva készít kV-os verifikációs vizsgálatot. Ez gyors, pontos, nagy felbontású 3D képrekonstrukciót tesz lehetővé, a kV-os online mezőverifikáció alkalmazásával lehetővé válik a csontos struktúrák mellett a légyrészek pontos ábrázolása is, ezzel növelve az elérhető pontosságot.



6. ábra Linac real-time 3D-s képalkotó rendszere (Forrás: ScienceDirect.com, doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.04.016)

A verifikációs röntgen térfogati képalkotás által azonosított eltéréseket a 6 szabadságfokkal rendelkező asztallap korrigálja. A speciálisan tervezett, teljesen robotizált karbonszálas asztallap,

6 irányú, egymástól független mozgásra képes. Mozgási tartománya hosszanti, oldalirányú és függőleges irányban ± 30 mm; x, y, z forgási tengelyek mentén $\pm 3^\circ$ -os szögtartomány.



7. ábra 6 DoF korrekciós koordináta rendszer (Forrás: researchgate.net, uploaded by Minesh P Mehta)

A reprodukálhatóságot az immobilizációs rendszerek és a maszklapos rögzítés biztosítja (Nielsen és mtsai., 2016).

1.4. Képzérelt sugárterápia

A képzérelt sugárterápia (Image Guided Radiation Therapy - IGRT) megjelenése a daganatok kezelésének átalakulását tette lehetővé. Korábban a mozgó daganatok kezelése során a lézió bizonytalan detektálását a nagyobb tervezési céltérfogatokkal kompenzálták, mely a szomszédos, ép szövetek szükségtelen sugárterhelésével járt, valamint a kritikus szervek toleranciadózisa miatt a dózis növelése sem vált lehetővé, melyek a daganatok kezelésének eredményeit nagyban javíthaták volna.

Az IGRT használata előtt a széles margókkal történő besugárzás jelentős toxicitással járt. A modern besugárzástervező programok képesek a legbonyolultabb mezőkonfiguráció elkészítésére is, azonban a sugárterápiás kezelés csak abban az esetben hatásos, ha az elkészített terv alapján a sugárzás valóban azt a térfogatot éri, amelyet megcélzottunk.

Az onkológiai betegek több frakcióban, hosszú hetekig részesülnek sugárkezelésben, így nagyon fontos az ellátni kívánt céltérfogot meghatározása. A sugárterápia alatti szervmozgások (légzés, perisztaltika, szívpulzáció), illetve a kezelések közötti fektetési, elmozdulási hibák kiküszöbölése

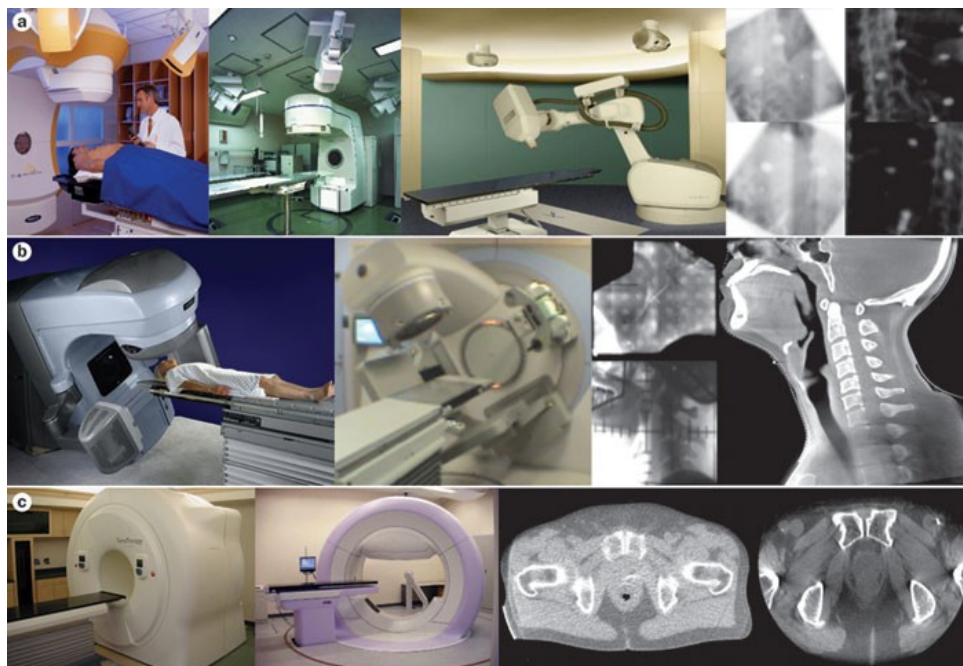
nagy kihívást jelent. Ezért szükségessé vált olyan stratégiák kidolgozása, mely lehetővé tette ezen bizonytalanságok monitorozását és korrigálását a kezelés alatt.

A besugárzási mezők helyzetének ellenőrzése és korrekciója iránti igény, illetve a terápiás eljárások fejlődése vezetett el a képvezérelt sugárterápia napi rutinban történő alkalmazásához.

A képvezérlés lényege, hogy a valós kezelési pozícióban ellenőrizhetjük a beteg, illetve a célterület helyzetét mely alapján manuálisan vagy automatikusan végrehajthatjuk a szükséges korrekciókat (Dawson & Jaffray, 2007).

A képalkotó által irányított sugárterápia célja a pozícionálási bizonytalanság minimalizálása, mely jó módszer a PTV (planning target volume) margók csökkentésére, így mérsékli az ép szövetek mennyiségét a besugárzási területen belül (Simon és mtsai., 2020).

Napjainkban számos IGRT technika létezik: cone-beam CT, megavolt CT és beültethető markereken alapuló technikák, melyek mindegyike próbálja megtalálni a saját helyét a klinikumban, egyedi képességei és határai alapján (McNair és mtsai., 2006).



8. ábra Képvezérelt sugárterápia lehetőségei (Forrás: nature.com, ISSN 1759-4782 (online))

Az IGRT lényege, hogy a besugárzó helyiségben közvetlenül a sugárterápia napi kiszolgáltatása előtt végzett képalkotás segítségével detektáljuk az esetleges pontatlanságokat, korrigáljuk azokat, így biztosítjuk a tervezettnek megfelelő dózis leadását, az IGRT a modern sugárterápiában a minőségbiztosítás egyik legfontosabb eszköze (Chang, 2017; Steinke & Bezak, 2008).

1.4.1. IGRT protokollok

A képvezérelt sugárterápia alapja a teljes sugárkezelés alatt rendszeresen végzett képalkotás, a beteg pozíciójának és a céltérfogat helyzetének ellenőrzésére. Cél a térbeli pontatlanságok kiszűrése, melyet a páciens fektetési és rögzítési hibája, illetve az aktuális anatómiai változások okozhatnak a kezelés ideje alatt (Abubakar és mtsai., 2021; de Boer & Heijmen, 2007; Franzone és mtsai., 2016).

A klinikai gyakorlatban a képvezérelt sugárterápia a pozícionálási hiba korrigálását célzó technika, melyet az alábbi eljárások szerint lehet kivitelezni.

On-line IGRT

Lényege, hogy minden kezelési napon a kezelés megkezdése előtt meghatározásra kerül a beállítási hiba nagysága, majd a kezelőasztal lapjának elmozdításával pontosításra kerül a beteg kezelési pozíciója. Ezzel a módszerrel a szisztematikus hiba kiküszöbölése mellett a véletlenszerű hiba is korrigálható (Abubakar és mtsai., 2021; de Boer & Heijmen, 2007; Franzone és mtsai., 2016).

Off-line IGRT

Az alkalmazott protokoll alapján meghatározott kezelési napokon a kezelés megkezdése előtt kerül meghatározásra a beállítási hiba nagysága, majd a kezelőasztal lapjának elmozdításával korrigálásra a beteg kezelési pozíciója. A treshold feletti hibaméret esetén további egymást követő kezelési napokon folyamatosan készül verifikáció a hiba detektálásáig. A szisztematikus beállítási hiba csökkentésére az off-line protokollok is kiválóan alkalmasak (Abubakar és mtsai., 2021; de Boer & Heijmen, 2007; Franzone és mtsai., 2016).

Ugyanakkor, mivel nem minden kezelési napon készül képalkotás, így kevésbé munkaigényes, viszont elvész a mindennapi információgyűjtés lehetősége, és ezáltal a véletlenszerű hibák korrigálásának lehetősége.

A szakirodalomban megtalálhatóak a különböző off-line korrekciós stratégiák leírása.

NAL protokoll

Az egyik off-line stratégia a beavatkozási szint nélküli (Non-Action Level - NAL) protokoll. A kezelés első három napján készül felvétel a beteg pozíciójáról, de ezeken a napokon a pozíció nem kerül korrigálásra. A harmadik nap végén, utólagosan elemezik a felvételeket, és meghatározásra kerül az egyes felvételeken mért beállítási hibák átlaga, ezt az átlagértéket használják a további

kezelési napokon, mint szükséges korrekciós eltolást. További felvétel a kezelés során már nem készül.

Előnye, hogy kevés képalkotási időt igényel, a képek pedig utólag kerülnek elemzésre, így a teljes napi kezelési idő nem növekszik.

Hátránya, hogy a szisztematikus hiba korlátozott számú mérés alapján kerül meghatározásra és nincs utólagos visszaellenőrzés ennek helyességéről, így ez a hibatípus csak részben kerül korrigálásra. Ezen eljárás veszélyeinek csökkentése céljából hetente ellenőrző felvétel készül és, ha azon a meghatározott tolerancia tartományon túl, nagyobb mértékű beállítási hiba azonosítható, akkor a háromnapos felvételezési ciklus újra indul és új átlag kerül meghatározásra. A módszer további hátránya, hogy a véletlenszerű hiba csökkentésére egyáltalán nem képes (Abubakar és mtsai., 2021; de Boer & Heijmen, 2007; Franzone és mtsai., 2016).

SAL protokoll

A másik off-line stratégia a csökkenő beavatkozási szintű (Shrinking Action Level - SAL) protokoll. Lényege, hogy a kezelési napon készül egy felvétel, majd egy előre meghatározott határértéknek és kezelési nap korrekciós értékének a hányadosa összevetésre kerül a felvétel alapján megállapított napi hibával. Ha a hányados a beavatkozási szint alatt marad, akkor a következő napon ismét felvétel készül és megismétlésre kerül a számítás és az összevetés, de ekkor már az eggyel emelt kezelési sorszámmal. Így a kezelési napok előrehaladtával egyre szigorúbb beavatkozási szinttel dolgozik a rendszer. Ha a számított napi hiba nagyobb, mint az adott napra vonatkozó beavatkozási szint, akkor korrigálásra kerül a beteg pozíciója, és újra kezdődik a kezelési nap sorszámozása. Ha az előre meghatározott maximális felvételszám (kezelési nap): 16, eléréséig egyszer sem kellett korrigálni, akkor a felvételezési sorozat megszakításra kerül, és a kezelés hátralévő részében felvétel már nem készül.

Az előre meghatározott határérték és a maximális felvételszám megválasztásával lehetőség van a szisztematikus hiba mértékének csökkentésére, valamint a szükséges munkamennyiség nagyságát befolyásolni.

Előnye, hogy kiküszöböli a túl korai beállítási hiba korrekciót, mely az első néhány mérésen alapulna, amikor az eltérésekért még jórészt a véletlenszerű hibák a felelősek és nem a szisztematikus hiba.

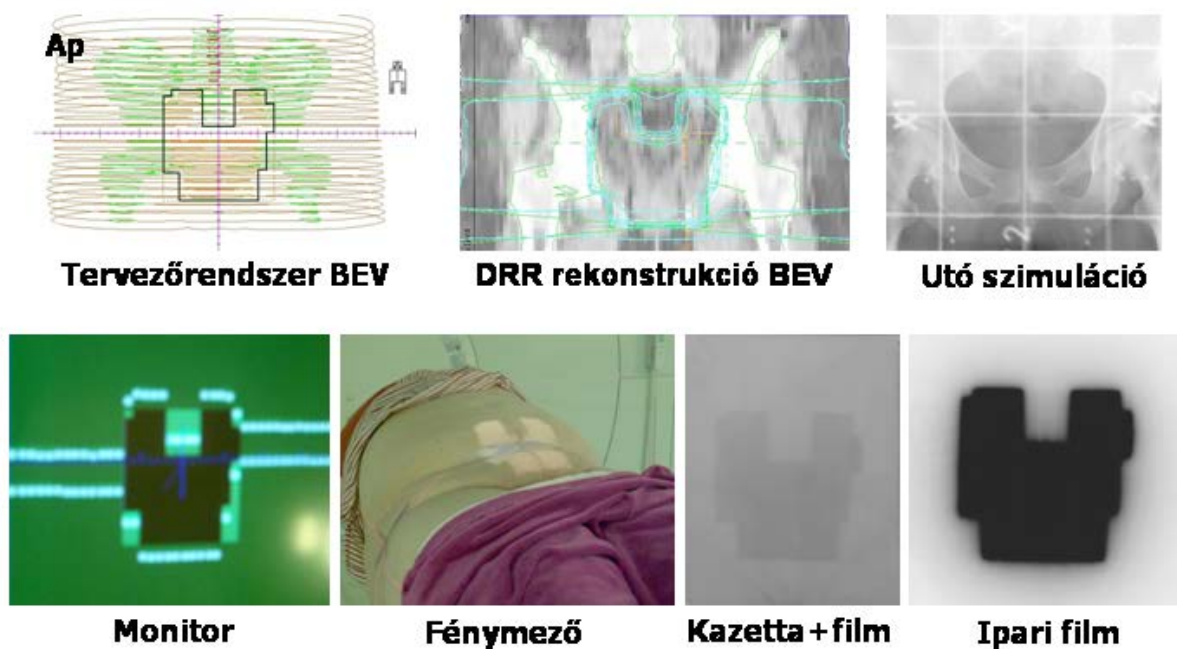
Hátránya, hogy hatékonysága korlátozott, mert ha bekövetkezik a felvételezési ciklus újraindítása, akkor a korábbi felvételekből nyert információ elvesz (Abubakar és mtsai., 2021; de Boer & Heijmen, 2007; Franzone és mtsai., 2016).

1.4.2. A képvezérlés eszközei

A besugárzás pontosságának további javítását szolgálják azok az új, képvezérelt besugárzási technikák, melyek segítségével csökkenteni lehet a napi beállítási pontatlanságból és a besugárzás alatti külső és belső szervezmozdulásokból eredő szisztematikus és véletlenszerű hibákat.

IGRT esetében többféle képalkotási modalitást alkalmaznak: 2D-s röntgen modalitás (kV-os és MV-os képalkotás), 3D-s röntgen modalitás (kV-os spirál CT, kV-os CBCT, MV-os spirál CT, MV-os CBCT) és más képalkotó módszerek is rendelkezésre állnak, például ultrahang készülékek, MRI, optikai leképező rendszerek.

Alábbiakban részletezve a képalkotás eszközei és azok evolúciója.



9. ábra Az EPID-ek megjelenése előtt, a tervezőrendszer képei és különböző beállító filmek összehasonlításával detektált a sugárkezelés pontossága (Forrás: Papp, J., 2010)

Portál film

Az IGRT legrégebbi és legegyszerűbb formái a portál filmek, már az 1960-70-es években alkalmazták a verifikációs eljárás során.

A beteg sugárnyalábhöz viszonyított helyzetét ekkor még hagyományos emulziós, két oldalán öntött, kék érzékeny diagnosztikában használatos röntgenfilm; és speciálisan átalakított, kizárólag fém filmkazetta segítségével ellenőrizték, melynek az elülső és hátsó erősítő fóliáját vékony (0,15 – 0,2 mm) ólomlemezre cserélték.

A kazettát a sugárnyalábra merőlegesen, a kezelendő régióhoz a lehető legközelebb helyezték (önmagában vagy kazettatartó állvánnyal). Az exponálás a besugárzó készülék energiájával (kobaltágyú - 1,25 MV gamma-foton, linac - 6 MV) történt, előre definiált értékek (másodperc, MU) alapján. Az exponálásra használt időegységek a mező kezelési idejéből levonásra kerültek. Segítségével megállapítható volt, hogy milyen anatómiai képletek esnek a sugárnyaláb útjába, a csontos anatómia mellett a mezőhatároknak megfelelő kép került exponálásra. Szükség esetén manuálisan lehetett a pozíció-korrekciót elvégezni.

A röntgenterápiás és ortovoltos energiatartományban jó minőségű, nagy felbontású képek készültek. Viszont a megavoltos energiatartományban nehezen értékelhető, túl homogén, szemcsés, diffúz képet adott.

Az eljárás időigényes volt, mivel a filmek előhívása percekig tartott és minden felvételhez új filmre volt szükség, a manuális korrekció miatt a módosított betegbeállítás nem volt kellően pontos (Á. Kovács, 2014; P. Kovács, 2020; J. Papp, 2010).



10. ábra Fémkazettára készült beállító felvételek (Forrás: Papp, J., 2010)

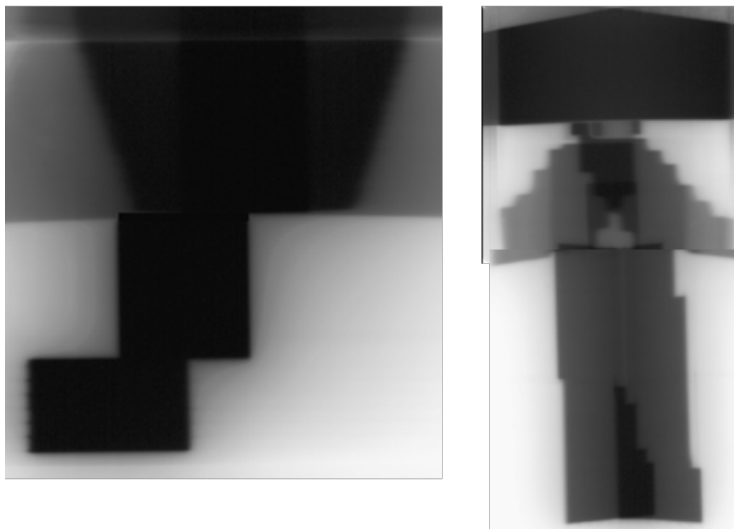
Ipari film

Az ipari film a portál film speciális esete. Más a megjelenése, az alkalmazása és a klinikai gyakorlatban betöltött szerepe. Ebben az esetben nincs szükség kazettára, a gyárilag egyenként előre csomagolt (Kodak, X-OMAT V) lapfilmek, fényzáró tasakokban vannak. Így helyezték a beteg közelébe, hajlíthatósága miatt könnyen rögzíthető, nincs szükség tartószerkezetre, mezőnkénti verifikációra használták.

Másik fajtája, a 0,27 mm-es ólomfólia közé helyezett, szintén egyedi csomagolású film (Agfa-Gevaert D4p Pb). A képalkotáshoz használt energia 6 MV vagy 15 MV foton sugárzás is lehet, a

kezelendő terület besugárzási energiájától függően. Az ipari filmet közvetlenül a kezelendő régió köré, az izocentrumnak megfelelően helyezték el, lézerrendszer ellenőrzésével. A film a napi kezelési frakció összes mezejének besugárzási ideje alatt a sugártérben van, tehát az expozíciós idő megegyezik egy kezelési frakció időtartamával, nem igényel kezelési idő korrekciót.

A felvétel a “hosszú” expozíciós idő miatt az anatómiai képletek megítélésére nem alkalmas. Mindinkább egy régió belül több mező illesztésének, esetleg több izocentrum illesztésének ellenőrzésére alkalmazták, nagyon hasznosnak bizonyult az esetlegesen túl- vagy aluldozírozott területek megítélésére (Á. Kovács, 2014; P. Kovács, 2020; J. Papp, 2010).



11. ábra Ipari filmre készült mezőillesztést ellenőrző felvételek (Forrás: Papp, J., 2010)

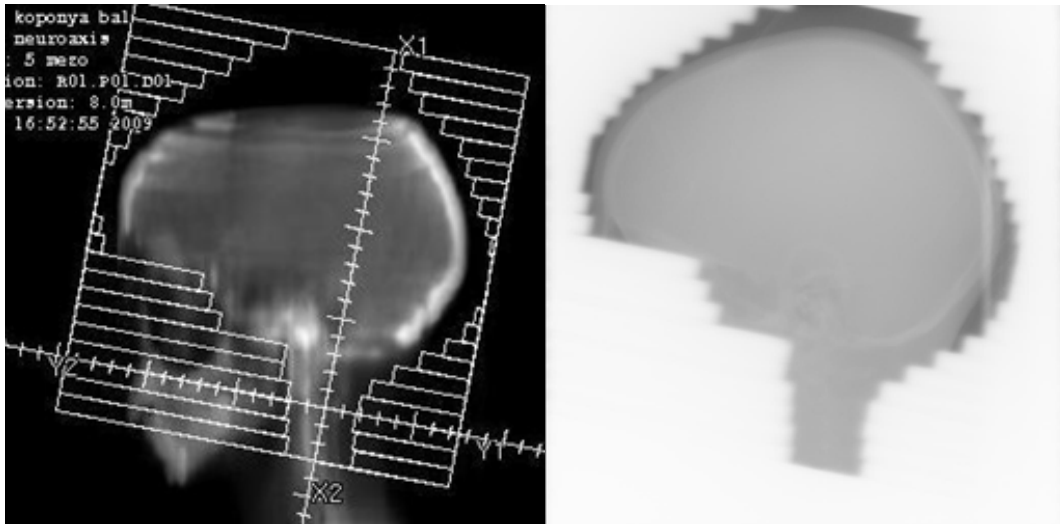
Electronic Portál Imaging Device (EPID)

A portál filmeket felváltó technológia az elektronikus mezőellenőrző berendezés. Az 1990-es években a lineáris gyorsítók elterjedésével megjelentek a szcintillációs detektort tartalmazó portálkép felvételező Electronic Portál Imaging Device (EPID) eszközök.

Lényege, hogy a linacba integrált amorf szilícium fotodiódákat tartalmazó flat panel a gantryvel szemben, a sugárnyalábra minden pozícióban merőlegesen helyezkedik el.

Az EPID 4-25 MeV – os energiatartományban használható.

Technikai jellemzői: az izocentrum és a panel távolsága 60 cm, a panel távirányítással horizontálisan és vertikálisan mozgatható, képkalkotása: 1024 x 1024 pixelből áll, ami 41 x 41 cm-nek felel meg, az izocentrumban ez a mezőméret 26 x 26 cm.



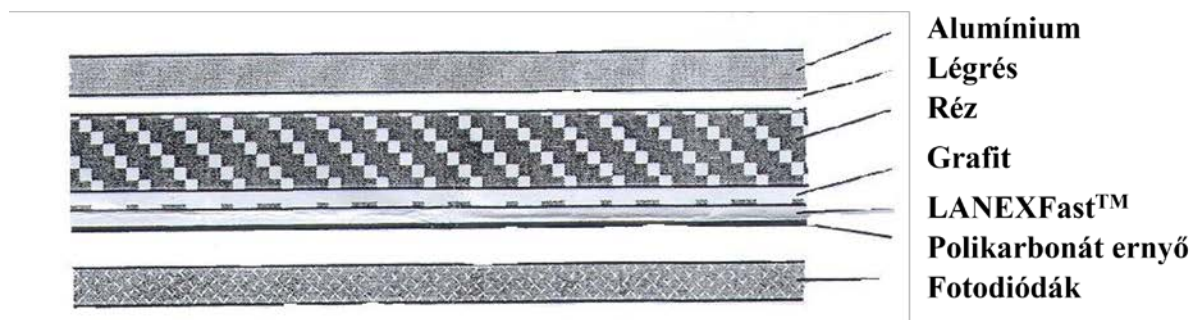
12. ábra EPID kép összevetése DRR képpel (Forrás: Papp, J., 2010)

Generációi

A klinikai gyakorlatban az 1980-as évek végén jelentek meg az első elektronikus mezőellenőrző berendezések. A betegen áthaladó sugárnyaláb egy szcintillációs detektorra vetülve 2D képalkotást tett lehetővé. A korai modellekben a detektor fényfelvillanásait egy 45°-os szögben elhelyezett tükör a szenzorra juttatta, mely alapján a számítógép rekonstruálta a verikációs felvételt. Az első ilyen eszközök videokamerát használtak szenzorként. Viszont, problémát jelentett a tükör nagy mérete, amire Wong fejlesztése jelentett megoldást: a következő generációs EPID-ekben egy száloptikás rendszer továbbította a fényjelet a szenzorra. Az ezt követő EPID generáció folyadékionizációs kamramatrixot használt, amely a direkt digitális képalkotást tette lehetővé nagy felbontásban. A legújabb mezőellenőrző berendezések amorf-szilícium (a-Si) detektort alkalmaznak és az indirekt detektálás elvén alapulnak (Wong és mtsai., 2013).

A panel szerkezete

A felszíni réteg alumínium, ez alatt egy légrés van, melyet egy réteg réz és egy réteg grafit követ (ezekre a rétegekre azért volt szükség, mert a panelt eredetileg diagnosztikus tartományra tervezték, viszont MV-os energiatartományban használták). A grafitréteg után a szcintilláló anyag, az amorf szilícium következik. Amikor a beérkező rgt. sugarak a felülettel kölcsönhatásba lépnek, elektronok lépnek ki annak anyagából. Ezek az elektronok elérik a szcintilláló anyagot, és hatásukra a szcintilláló anyag 545 nm hullámhosszúságú látható fényt bocsájt ki, melyet a panelen lévő fotódiódák detektálnak a képalkotáshoz.



13. ábra iView GT panel szerkezeti ábrája (Forrás: Springer Link, DOI: 10.1007/978-3-663-10025-6_12)

Mezőellenőrzés

A MV-os energiával készült 2D képeken a légyszövetek kevésbé különülnek el. A digitális képalkotás révén lehetőség van a képek minőségének utólagos módosítására – ablakolás, filter, fényerő, kontraszt - és ez megkönnyíti a légyszövetek és a csontos képletek elkülönítését.

A síkbeli eltérések meghatározása a csontos képletek és mezőszélek viszonyításával történik egy referenciakép és az EPID kép egybevetésével, a referenciakép a besugárzás-tervező rendszer által a tervezés CT szkennből előállított DRR rekonstruált felvétel. A referencia és EPID képen berajzolt anatómiai képletek és mezőszélek közötti eltérést a szoftver mm-ben adja meg a kép síkjában. A beteg pozíciójának módosítása az asztal manuális, illetve elektronikus mozgatásával végezhető a kívánt mértékben és irányokban a szoftver által megadott korrekciós adatok szerint. A térbeli korrekcióhoz több, különböző irányú felvételre van szükség.

Az elektronikus mezőkontroll felvételek többféleképpen hozhatók létre, lehetőség van: egyszeri kép, dupla expozíció és sorozat felvétel készítésére.

Egyszeri kép - single image készítésénél az ellenőrző kép a kezelési idő törtrészában (MU) kerül begyűjtésre, így nem jelent többletdózist a betegnek. Összehasonlításra kerül a tervezőrendszerből hozzárendelt referenciaképpel és a szimulációs felvétellel. Könnyen felismerhetők a beteg beállítási hibák, vagy ha a takarások, blokkok nem a megfelelő helyre kerültek.

Kettős expozíciós képfelvétel – double exposure: elsőként készül egy nyílt mezős felvétel a beteg anatómiájának ábrázolására, majd erre ráexponálnak egy újabb felvételt. A 2. kép készülhet a besugárzási mező geometriájával (mező fotó), vagy egy 10 x 10 cm-es nyílt mezővel (izocentrum fotó). Két irányból készül 2 kép (összesen 4 felvétel). Ezt a módszert használják leggyakrabban, mivel ez adja a legtöbb segítséget a környezet és a kezelési mező viszonyának megítélésére.

Folyamatos kép begyűjtés - movie: kivételes esetekben szükség lehet a képek folyamatos begyűjtésére a kezelési mező teljes besugárzási ideje alatt, hogy később filmszerűen, ciklusban lehessen megnézni azokat (a gyakorlatban általában egy mezőről 10-12 kép begyűjtése). Az így begyűjtendő képek száma – egy mezőről – maximálisan 256 kép. Így nyomon lehet követni, hogy

ki- és belégzéskor a besugárzási mezők hogyan viszonyulnak a kezelendő és a védendő szervekhez, így a klinikai céltérfogat körüli biztonsági zóna megítélésére is alkalmas.

A szoftverrel történő verifikációval milliméteres pontosság érhető el. Hátránya a felvételezés analóg jellege és a felvételező eszközök (szcintillációs lap, kamera) rendszeres használat melletti viszonylag korai elöregedése, időközönkénti szükséges cseréje (Á. Kovács, 2014; P. Kovács, 2020; J. Papp, 2010).

Félvezető detektoros EPID

A 2000-es évek elején a technika fejlődésével megjelentek a félvezető detektoros EPID eszközök, melyek felhasználási területe a szcintillációs detektoros EPID-del megegyezik.

A félvezető detektor panel közvetlenül a szcintillációs lap alá van felszerelve, így a kép digitalizálása helyben megtörténik, a tükör és a kamera által keltett optikai és elektronikus zajok nem rontják a kép minőségét. Digitális képjavítás ennek ellenére itt is történik, így jó minőségű, éles képet kapunk, valamint itt is van lehetőség képsorozat felvétel készítésére. A pozíciómeghatározás pontossága jobb, mint az előző eszköz esetén, de még mindig a milliméteres nagyságrendbe esik. A detektor-panel vezérlő elektronikája igen érzékeny, ha hosszú ideig nagyenergiájú sugárzás éri könnyen károsodhat (Á. Kovács, 2014; P. Kovács, 2020; J. Papp, 2010).

UH

A lágyszövetek helyzetének meghatározása szükségessé tette egy olyan eszköz kifejlesztését, mely képes beültetett markerek alkalmazása nélkül is elvégezni ezt a feladatot. Az ultrahangot használó B-mode Aquisition and Targeting rendszer (BAT-rendszer) segítségével lehetőség van ionizáló sugárzás használata nélkül meghatározni a belsőszerv-mozgás hatására bekövetkező céltérfogatmozdulást. Hátránya, hogy a megfelelő képminőséghez a transzducert a beteghez kell szorítani, és az így keletkező nyomás önmagában is okozhat szervelemozdulást (Á. Kovács, 2014; P. Kovács, 2020).

Ortogonalis röntgenverifikáció

Szintén a lágyszövetek jobb megjelenítését tette lehetővé a kilovoltos képalkotó eszközök alkalmazása a sugárterápiában. A lineáris gyorsító mozgó elemeitől független, ortogonalis 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 szemben elhelyezett digitális detektor-panelek segítségével történik.

Ilyen rendszert elsődlegesen a sztereotaxiás sugárkezelések és a sugársebészeti kezelések során alkalmazunk, ahol a kis céltérfogat méret és a védendő szervek közelsége szubmilliméteres pontosságot igényel (Á. Kovács, 2014; P. Kovács, 2020).



14. ábra Ortogonális röntgenverifikáció (Forrás: <https://www.uniononcology.org>)

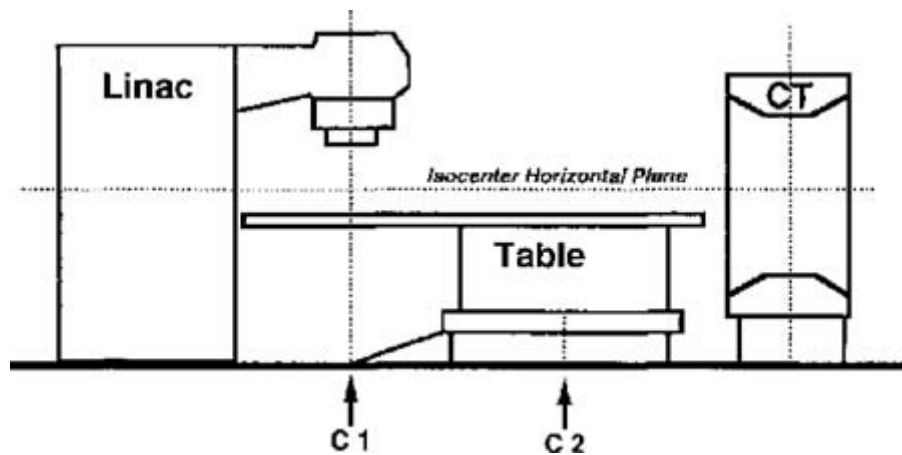
Computed Tomography (CT)

Az eddig ismertett eszközökkel kétdimenziós, vagy háromdimenziós (két 2D kép együttes feldolgozása) képalkotás végezhető, és az így nyert információ alapján három vagy hat szabadsági fokban (három translációs és 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 történő alkalmazásával, az alábbi technológiák szerint (Á. Kovács, 2014; P. Kovács, 2020).

CT-on-rail

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

miközben a kezelőasztal lapja mozdulatlan. Hátrányai a nagy helyigény, valamint a módszer pontosságát korlátozza a kezelőasztal forgástengelyének esetleges stabilitási bizonytalansága. Előnye, hogy a diagnosztikus CT nagyon jó képalkotási minőségével dolgozhatunk, ennek ellenére a módszer kevésbé elterjedt (Á. Kovács, 2014; P. Kovács, 2020; Oita és mtsai., 2006).



15. ábra A CT-on-rail sematikus geometriája, az asztal 2 forgástengelye: C1 a hagyományos forgástengely a Linac izocentrumhoz képest, C2 az asztalt a CT-szkennelrel egy vonalba forgató tengely (Forrás: <https://www.researchgate.net>, uploaded by Fang-Fang Yin)

Cone-beam CT

Megavoltos (MV) és kilovoltos (kV) Cone-beam CT (CBCT): mindkét esetben a lineáris gyorsító egyszeri teljes vagy részleges körbefordításával készítő el a CT felvétel. Mindkét rendszernek van előnye és hátránya. A gyakorlatban ezzel együtt a kV-os rendszer elterjedtebb, de gyakori a két rendszer egyidejű kombinációja is (Haertl és mtsai., 2013; Á. Kovács, 2014; P. Kovács, 2020).

MV CBCT

MV CBCT esetében a nagyenergiájú terápiás sugárnyaláb és a félvezető detektoros EPID eszközzel történik a képalkotás. A MV-os módszer előnye, hogy az EPID mellé csak egy képfeldolgozó szoftverre van szükség. A terápiás és képalkotási sugármező azonossága a pontosságot növelheti, viszont gyengébb minőségű lágyszöveti megjelenítést tesz lehetővé, a beteg szervezetében található fém implantátumok okozta képalkotási műtermék nem jelentős. A beteg képalkotási dózisterhelésével kalkulálni kell a napi frakció dózis leadásánál (Haertl és mtsai., 2013; Á. Kovács, 2014; P. Kovács, 2020).

kV CBCT

A linachoz installált berendezés egy körív mentén elforogva készít KV-os verifikációs vizsgálatot. Ez gyors, pontos, nagy felbontású 3D képrekonstrukciót tesz lehetővé. A klinikai alkalmazásban működő kV-os cone-beam CT-k esetében a terápiás sugárnyaláb főtengelyére merőleges képalkotási mező használatos. A kV-os eszköz képalkotásához egy röntgen-forrásra, és egy újabb félvezető detektoros felvételező panelre van szükség. A kV-os sugárnyaláb megfelelő minőségű lágyszöveti megjelenítést tesz lehetővé, viszont a két sugármező forgási középpontjainak különbözősége okozhat pozíció meghatározási hibát. A beteg szervezetében található fém implantátumok képalkotási műterméket okoznak, a beteg képalkotásához alkalmazott dózisterheléssel nem kell kalkulálni a napi frakciódózis leadásánál. A kV-os CBCT használata során különböző szűrők alkalmazásával lehet a képminőséget befolyásolni, valamint a különböző régióknak megfelelően más-más kollimátor méret használható, a detektor panelje ennek megfelelően három helyzetbe állítható (Haertl és mtsai., 2013; Á. Kovács, 2014; P. Kovács, 2020; Papp és mtsai., 2022).

4D-CBCT

A CBCT 4D kapacitása lehetővé teszi a mozgó daganatok pályájának rögzítését, ami a céltérfogat jobb összehangolásához vezethet. Ez a kapuzási technika olyan kezeléseknél is alkalmazható, ahol a terápiás sugárnyaláb csak a légzési ciklus bizonyos pontjain kapcsol be, mint a mélybelégzéses légzés-visszatartás technikánál. A 4D-CBCT potenciálisan hasznos lehet a kezelési dózis ellenőrzésére és akkumulációjára is (Á. Kovács, 2014; P. Kovács, 2020; Papp és mtsai., 2020).

Adaptív sugárterápia (ART)

A mezőellenőrzés mellett használatosak az adaptív képvezérelt sugárkezelési eljárások is. Az ART magában foglalja a sugárkezelési terv módosítását a kezelés során, hogy figyelembe vegyék az anatómiában bekövetkező időbeli eltéréseket a tumor térfogatának változása és/vagy a betegek súlycsökkenése (keresztmetszet változás) miatt. Ha a beteg jelentős anatómiai változáson ment keresztül, készíteni kell egy újabb tervezéses CT vizsgálatot és szükség esetén újra kell tervezni. Magasabb szintű adaptációs technika, amikor kapuzott módon közöljük a kívánt dózist a tumorról. Például, tüdőtumor esetén a tervezéses CT szeleteken meghatározásra kerül a tumor mozgásának mértéke, ezt a mozgási görbét implementálják a kezelési tervhez, meghatározzák a hibahatárt, ahol a tumor már „kimozog” a megadott tartományból és akkor a kezelés leáll. Ehhez szükséges, hogy besugárzás közben folyamatos képalkotással ellenőrizve legyen a tumor mozgása, vagy a tumor

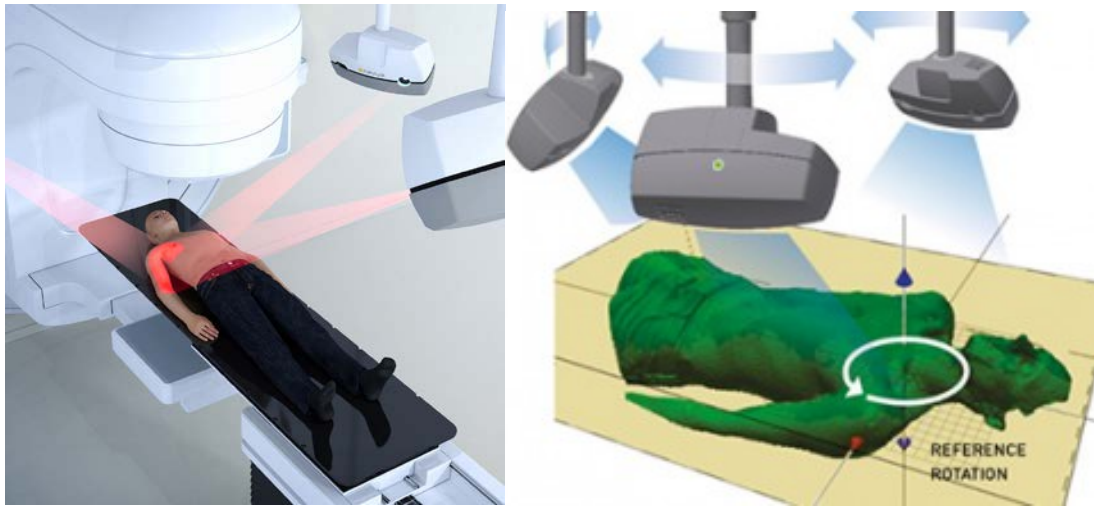
közelében elhelyezett markerek, így a besugárzó berendezés folyamatosan le tudja követni a tumor mozgását kezelés közben (Steinke & Bezak, 2008).

Surface Guided Radiotherapy (SGTR)

A felületvezérelt sugárterápia eszközei a lézer alapú optikai felülepásztázó rendszerek, amelyek 4DCT rekonstrukció és gated képalkotás funkcióval rendelkeznek, valamint referenciaképeket biztosítanak a beteg pozicionáláshoz és a frakción belüli mozgás detektálásához a sugárterápiás kezelés alatt.

Valós idejű IGRT-t biztosít a sztereotaxiás sugárkezeléshez; a nagy felbontású képalkotás és a milliméter alatti pontosság a gantry szögétől, a kezelő asztal helyzetétől függetlenül még non-coplanaris helyzetben is garantált.

A rendszer folyamatosan szkenneli a teljes testfelületet. A non-rigid registration algoritmus valós időben összehasonlítja a páciens aktuális testtartását a korábban rögzített referenciabeállítással. Az eltérések közvetlenül a beteg bőrére vetülnek, így biztosítva a teljes interaktív munkafolyamatot, az automatikus asztallapkorrekciót. Frakción belüli mozgásfigyelés: a beteg küszöbérték feletti mozgása azonnal riaszt és/vagy leállítja a kezelést (Batista és mtsai., 2022).



16. ábra C-RAD” Catalyst 3D betegpozicionáló rendszer (Forrás:sciencedirect.com, doi.org/10.1016/j.semradonc.2018.02.003)

1.4.3. Immobilizáció, maszkrögzítés

A beteg rögzítésének pontossága és precizitása elengedhetetlen a biztonságos és hatékony sztereotaxiás sugárterápia során. A beállítási pontatlanságok csökkentésére széles körben elterjedtek a dedikált betegfektető-pozicionáló rendszerek, lehetővé téve ezzel, hogy az

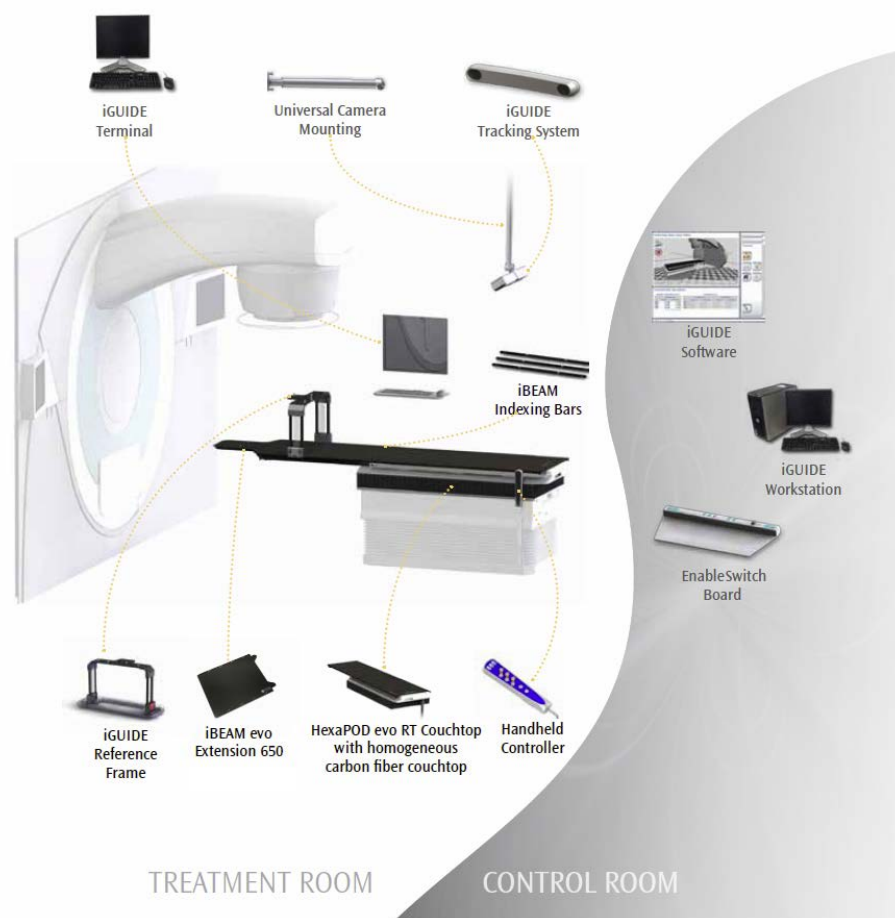
immobilizálást egyetlen rendszer segítségével a betegek igényeihez igazítsák. Számos gyártó terméke áll rendelkezésre, közös jellemzőjük, hogy az asztalfeltét karbonszálalás, indexált.

A fej individuális rögzítését plexi sorozat és egyénre formázható speciális fejpárna biztosítja. A reprodukálható betegrögzítést a termoplasztikus műanyag maszkrendszerek és az opcionális kiegészítőik garantálják (Kenessey, 2018).

Betegpozicionáló rendszer

A sugárterápia kivitelezési pontosságának egyik akadálya a beteg pozicionálása és a szervek mozgása. A betegrögzítő és pozicionáló rendszerek használata minimálisra csökkentheti a céltérfoogat mozgásból adódó bizonytalanságokat azáltal, hogy a kezelés időpontjában 3D térfoogati képkalkotást biztosít, kiemelve az esetleges helyzetbeli eltéréseket a kezelés megkezdése előtt. Ez lehetővé teszi a biztonsági margók (mozgási, beállítási) csökkentését, a frakció dózis növelését és a hipofrakcionált kezelési sémák alkalmazását.

A betegpozicionáló rendszerek kiegészítik a képvezérelt sugárterápia (IGRT) lokalizációs láncát azáltal, hogy lehetővé teszik a detektált eltérések pontos és távoli geometriai korrekcióját, majd a kezelés előtt navigálják az asztal mozgását.



17. ábra Robotizált betegpozicionáló rendszer: HexaPOD™ evo RT System (Forrás:ecatalog.elekta.com)

A teljesen robotizált betegpozicionáló rendszerek hat szabadsági fokkal rendelkeznek, képesek korigálni a verifikációs röntgen térfogati képalkotás vagy portál képalkotás által észlelt eltéréseket a lineáris gyorsítókkal végzett kezelések során (Tarnavski és mtsai., 2016).

1.4.4. Minőségbiztosítás

A protokollok biztosítják a sugárterápiás kezelések képvezérléssel történő pozicionálásának és ellenőrzésének egységes kivitelezését.

Szabályozzák az egyéni beavatkozási szinteket a folyamat során, meghatározzák az alkalmazott betegrögzítőrendszereket és a verifikációs eljárások technikáját. A leadandó kezelések geometriai ellenőrzése a minőségbiztosítás alapvető része, ellenőrzi a leadott kezelések pontosságát és reprodukálhatóságát, általában a kezelés előtt közvetlenül vagy közben gyűjtött információk alapján.

A független monitor unit ellenőrző rendszerek átfogó platformok a sugárkezelés minőségbiztosításában. Automatikus terv újraszámítást végeznek a tervezéses CT alapján, figyelmeztetnek, ha problémát észlelnek a frakciódózisban, a dózis térfogat hisztogram határértékekben (DVH), és a kezelés leadhatóságában. Az egyes rendszerek automatikusan lekérdezik a CBCT regisztrációkat és megjelenítik a beteg pozicionálására vonatkozó információkat (Den & Dicker, 2012).

The screenshot displays the Mobius3D software interface. On the left, there is a table with columns for Patient, Received, and Result. The right side shows a detailed view of a treatment plan check, including sections for Plan Check finished, QA Check finished, and 2 Fx Treatment Summary finished. Each section includes a table with columns for Target Coverage, DVH Limits, 3D Gamma, Deliverable, and Approvals, along with status indicators and action buttons like 'Approve' and 'View Plan Check'.

Patient	Received	Result
Ethos Adaptive DVH Alert 5003	12:38 PM 8/29/2019	Acknowledged
Ethos Adaptive Data Transfer EB-Test1	11:16 AM 8/30/2019	Pass
Ethos Adaptive Prostate VML1104	6:11 PM 8/29/2019	Pass
Halcyon Whole Brain DFB HALCYON WHOLE BRAIN	7:01 PM 8/29/2019	Pass
Halcyon SBRT Liver LiverSBRT	6:02 PM 8/29/2019	Alert
Ethos IGRT Prostate VML1115	5:37 PM 8/29/2019	Pass
Open field virtual water phantom QA/Mobius/OpenFields	2:50 PM 8/29/2019	Pass
Elekta Head CBCT-SRO SN26426-ab1110e3	2:45 PM 8/29/2019	Acknowledged
Elekta With Couch SN00000-ec6352bd	2:38 PM 8/29/2019	Pass
VMAT with RMS Diff M3D0001	3:08 AM 7/21/2016	Pass
DVH Limit Example M3D0002	2:51 AM 7/21/2016	Alert
DVH Limit Acknowledgement Example M3D0003	2:23 AM 7/21/2016	Acknowledged
Stray Voxel Example M3D0004	2:07 AM 7/21/2016	Pass

18. ábra Átfogó minőségbiztosítási szoftver (Forrás: varian.com/products/software/quality-assurance/mobius3d)

2. Célkitűzés

Munkám célja, hogy bemutassam a képvezérlés és a volumetrikus képalkotás szerepét az agyi metasztázisok sztereotaxiás sugárkezelésében (SRT).

Feltevés, hogy a képvezérlési protokollunk szerint végzett, kezelési frakciónként készült cone-beam CT vizsgálatok elemzése növelheti a volumetrikus képalkotás eredményességét.

A sugárkezelés előtti, korrekciós komponensek vizsgálata igazolja, hogy az általunk alkalmazott betegrögzítő rendszer alkalmas a kívánt nagy pontosságú immobilizáció elérésére.

Valamint, a kezelés után végzett cone-beam CT adatainak vizsgálatával megbizonyosodhatunk arról, hogy az intrafrakcionális elmozdulások mértéke is az elvárt szint alatt marad.

3. Anyag és módszer

Retrospektív vizsgálatunk célja, hogy a disszertáció alapjául szolgáló közleményünk mintájára bemutassam az agyi metasztázisban szenvedő betegek SRT kezelése során végzett cone-beam CT verifikációs inter- és intrafrakcionális pozícionálási eredményein keresztül az általunk alkalmazott betegrögzítő és betegpozícionáló rendszer eredményességét.

Betegcsoportunkban vizsgáltuk az Elekta Versa HD (Elekta Oncology Systems Ltd, Crawley, UK) gyorsítóba integrált HR cone-beam CT képalkotó rendszer és az általa képvezérelt HexaPOD pozícionáló rendszer pontosságát a translációs és rotációs pozícionálási adatok elemzésével, valamint a képvezérlési protokollunk klinikai gyakorlatban történt bevezetésének hatékonyságát.

3.1. Beteganyag

A Debreceni Egyetem Klinikai Központ Onkoradiológiai Klinikáján 2018 – 2020 között 105 beteg esetében végeztünk intracraniális sztereotaxiás sugárkezelést, ebből az adatbázisból választottunk ki véletlenszerűen 10 agyi SRT-ben részesített beteget.

Vizsgálatunkban minden beteg ellátása a klinikánk vonatkozó sztereotaxiás protokollja szerint történt (Agyi áttétek sugárkezelési protokollja MP 019.SU), mely nemzetközi és hazai szakmai ajánlásokon és szabályzatokon alapul, biztosítja az agyi áttétes betegek külső sugárkezelésének egységes, szabályozott kivitelezését.

Az adatgyűjtés során minden beteg esetében a kezelési sorozat 5 frakció volt, egy kezelési frakció alkalmával 2 sorozat HR 3D cone-beam CT készült (kezelés előtt/után), tehát a reprezentatív mintánk 50 sztereotaxiás frakció 100 sorozat HR 3D CBCT képanyagának mérési eredményeit tartalmazza.

A betegek demográfiai és klinikai adatait az 1. táblázat tartalmazza.

Jellemzők	No./medián	Arány (%)
Nem		
Férfi	2	20%
Nő	8	80%
Életév		
Minimum	24	
Maximum	84	
Median	55,5	
Primer tumor		
Tüdő	5	50%
Emlő	3	30%
Melanoma	1	10%
Ovarium	1	10%
SRT indikáció		
Intact met.	4	40%
Postop. tumour cavity	1	10%
Postop. tumour cavity+ met.	1	10%
Postop. rec.	2	20%
Postop.rec. + met.	2	20%

1. táblázat Betegkohorsz jellemzői

A vizsgált mintacsoportra vonatkozólag, a primer tumor helye szerinti megoszlásban a legtöbb esetben a tüdőtumor és az emlődaganat képezte a metasztázist. Indikáció szerint leggyakrabban az intact metasztázist, a tumorágyat és a tumorágy+metasztázist sugárkezelünk.

Minden beteg esetében 5 frakciót adtunk le, a frakció dózis alkalmanként 6 Gy volt, az összeg dózis 30Gy volt.

Minden beteg kezelése komplett, megszakított SRT nem volt.

Minden kezelési elrendezésben azonos betegrögzítőrendszert alkalmaztunk (karbonszálas alaplap, Q2 fejtartó plexi, Moldcare maszkpárna, SRT 2,4 mm-es maszk, bite block, térdtámasz, lábtartó). Minden kezelés on-line képezérelt, HexaPod-os betegpozícionálással történt. A cone-beam CT-ket minden esetben azonos technikai feltételekkel végeztük (kollimátor: S20, 100 kV, 39,8 mAs, szűrő: F0).

3.2. Módszer és eszköz

A koponya sztereotaxiás kezelése során másodnaponta, az átlagosnál jóval nagyobb dózis kerül kiszolgáltatásra, így elengedhetetlen az adott beteg, ezáltal a céltérfogat precíz előkészítése és az adott napi kezelés előtti/alatti helyzetének rögzítése/meghatározása.

Ezt a folyamatot az alábbiak szerint végezzük.

3.2.1. Tervezéses CT vizsgálat

Az SRT-k előkészítése a CT szimulátorban történt. Berendezésünk egy Philips Brilliance Big Bore (Philips, Hollandia) készülék, speciális 85 cm-es apertúrával, megnövelt látómezővel, így az alkalmazott betegrögzítő rendszer szkennelése is könnyen kivitelezhető volt.

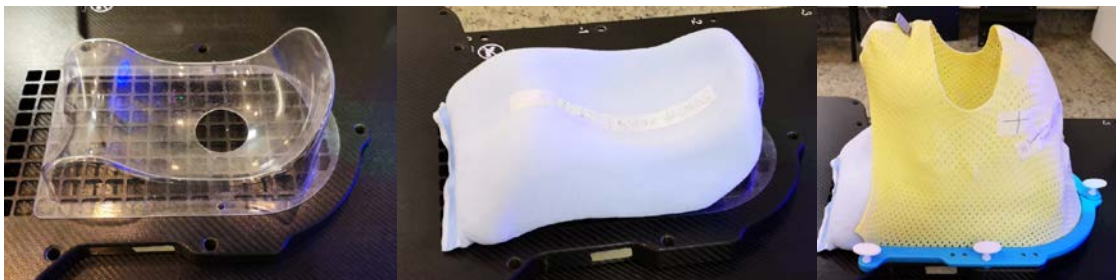
A vizsgáló asztal top-ja karbonszálalás, sík, indexált, meghatározott betegrögzítő befogási pontokkal.

Az izocentrum vetületét és a pozicionálást a „Pictor 3D LAP” külső laser rendszer segítségével végeztük. Tervezéses vizsgálatunkat protokoll szerint, onkológiai beállításokkal végeztük (120 kV, 2 mm szeletvastagsággal, 2 mm asztalléptetéssel, pitch: 0,55).

Betegrögzítés

Az agyi sztereotaxiás sugárkezelés egyik immobilizációs lehetősége, az általunk használt Qfix rendszer (QFix, Avondale, PA, USA), elemei: S-Type karbonszálalás asztalfeltétet, melyre a Qfix fejrögzítő sorozatból a Q2 plexi alaplapot helyeztük.

A betegeket hanyatt fekvő helyzetben rögzítettük, majd a plexire, a beteg feje alá egy Moldcare vízre keményedő párnát helyeztünk. Ez egy testre szabható fejrögzítő eszköz (külső borítása puha szövet, mely szárított gyantával bevont habosított polisztirol gyöngyöket tartalmaz). A zsák felületét vízpermettel aktiválva a párna merevvé válik, formázás után szorosan követi a páciens fejének és nyakának kontúrját.



19. ábra Intracranialis betegrögzítés eszközei: alaplap, plexi, Moldcare, maszk (Forrás: DE KK Onkoradiológiai Kl.)

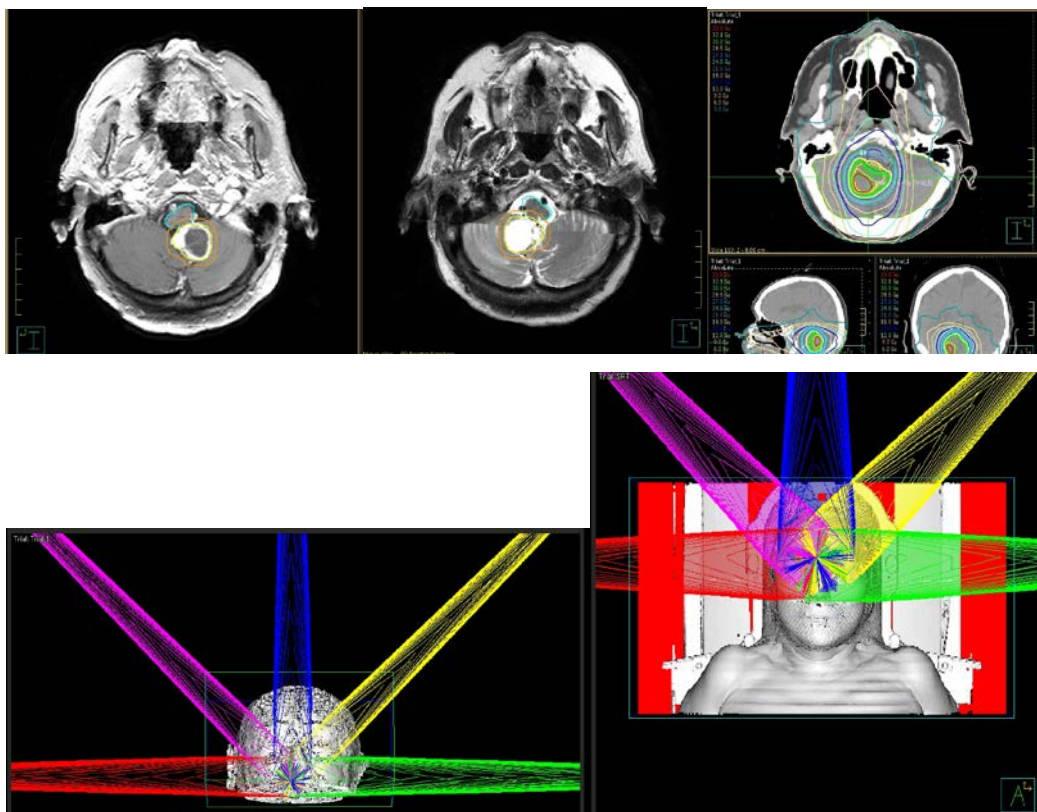
Pozícionálás után egy nyitott (szem- és ornyílás perforációval ellátva a diszkomfort érzés csökkentésére), kevlárral megerősített, 2.4 mm vastagságú termoplasztikus maszklapot formáztunk a betegekre, bite block harapás rögzítővel. A kevláros megerősítés és a bite block behelyezése még tovább csökkentheti a fej elmozdulásának rotációs lehetőségét.

Az alsóvégtag stabilizálására térdtámaszt és lábtartót használtunk. A maszk megszilárdulása után fémmarkereket helyeztünk a lézerek metszéspontjának megfelelően és protokoll szerint elkészítettük a CT sorozatot.

3.2.2. Besugárzástervezés, dóziselőírás

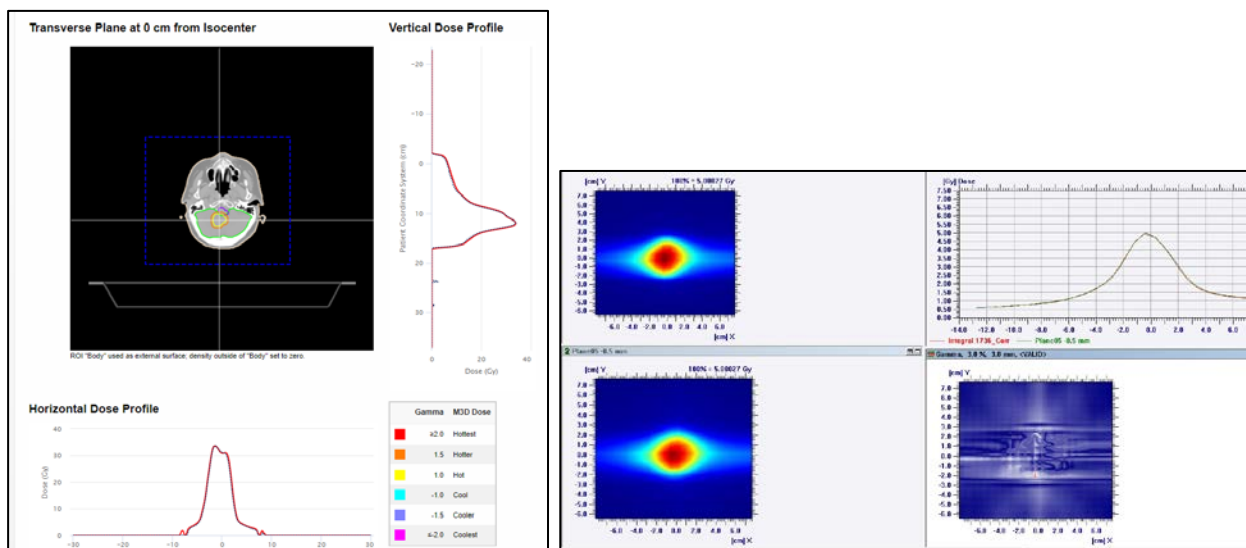
Minden beteg kontúrozása és tervezése a Pinnacle (Philips, Hollandia) besugárzástervező rendszer 9.8 verziójával történt.

A lokalizáció előtt végzett MRI vizsgálatok (T2 és Gd kontrasztanyag T1 súlyozott sorozatok) képanyagát rigid transzformációval regisztráltuk a tervezési CT sorozatokba. A kezelési céltérfogatok és a rizikószervek az MRI vizsgálatok információi alapján lettek definiálva.



20. ábra Fúzionált T1, T2 súlyozott MRI-CT sorozat, besugárzási terv, besugárzási mezők
(Forrás: researchgate.net, uploaded by Tomas Pavel)

A besugárzási tervek másodlagos ellenőrzésére a Mobius 3D (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) rendszert használtuk a tervezés folyamán a minőségbiztosításához. A Mobius 3D szoftver a tervezőrendszerből átküldött kezelési terv független újra számolására és az eltérések meghatározására képes, valamint a szoftver lehetőséget biztosít a sugárkezelés megkezdése előtt a tervezés során számolt és a lineáris gyorsító által ténylegesen leadott dóziseloszlás összehasonlítására, ez a geometriai ellenőrzés a kezelés „nulladik nap”-ján minden beteg esetében megtörtént.



21. ábra Tervellenőrzés: független MU ellenőrző szoftver eredménye és a fantomra leadott - számolt dóziseloszlások közötti eltérés (Forrás:researchgate.net, Creative Commons Attribution 4.0 International license)

Minden beteg esetében 5x6 Gy-t adtunk le, minden második munkanapon, így az összdózis: 30 Gy volt.

3.2.3. SRT előkészítés a Mosaic Record and Verify rendszerben

Minden kezelt beteg esetében a kezelési sémát, a dóziselőírást és a kezelési terv letöltését, valamint a Site Setup, a nyálábadatok és a tervezéses referencia CT sorozatok importálását a Mosaic Record&Verify and Patient Information System-ben (Elekta Oncology Systems Ltd, Crawley, UK) végeztük.

3.2.4. Besugárzó berendezés

Klinikánk 4 Elekta gyorsítóval rendelkezik (Synergy, Versa HD, Versa HD RS), melyek a legfejlettebb képvezérelt (IGRT), intenzitásmodulált (IMRT), dinamikus ívterápiás

intenzitásmodulált (VMAT) és sztereotaxiás (SRT) technikák végzésére alkalmasak. Funkcionalitásukat tekintve kiszolgálják a hipofrakcionált sugárterápia igényeit, így SRT technikával biztonságosan kezelünk koponya, fej-nyaki, mellkasi, hasi és kismedencei céltérfoakat.

A két leggyakrabban sztereotaxiával kezelt régiók a koponya és a tüdő.



22. ábra Versa HD linac (Forrás: DE KK Onkoradiológiai Klinika)

3.2.5. Képkalkotás, képvezérlés eszközei

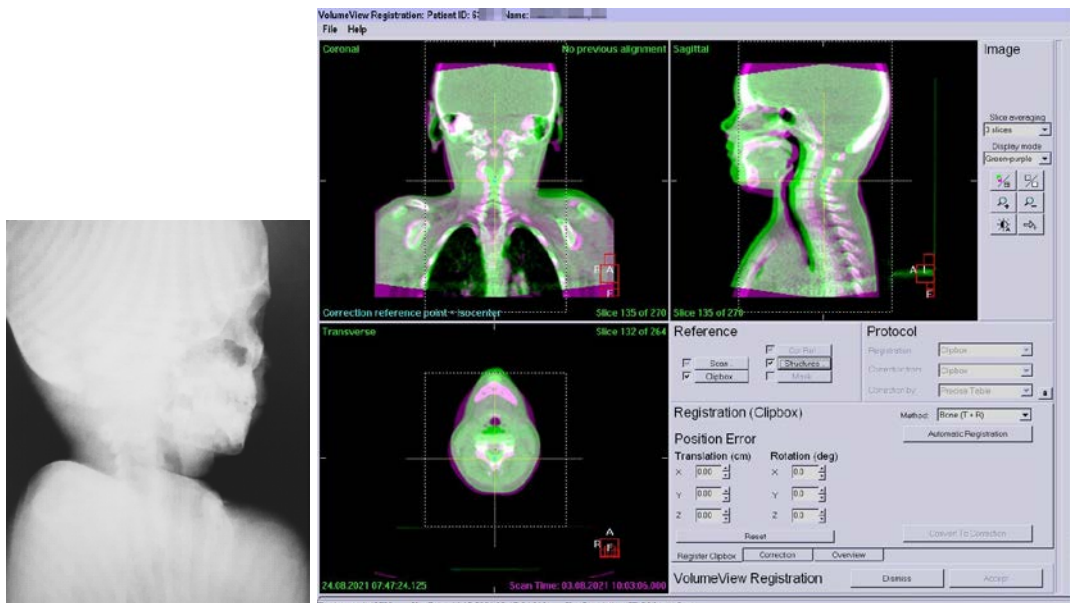
Az összes beteg sugárkezelését képvezérelve, Elekta Versa HD lineáris gyorsítón végeztük. A berendezés rendelkezik Agility MLC fejjel, Flattening Filter Free (FFF) technikával, fejlett 2D, 3D és 4D valós idejű képkalkotással. Volumetrikus képkalkotásra a gyorsítóba integrált high resolution cone-beam CT rendszer és annak szoftvere az X-ray Volume Imaging (XVI) ad lehetőséget. A cone-beam CT kilovoltos (kV) röntgenkép-képkalkotó rendszer, kúp alakú sugárnyalábja merőleges a kezelési nyalábra, a beteg testalkatától és a kezelt régiótól függően szűrők és kollimátorok alkalmazására van lehetőség.

A sztereotaxia másik feltétele a páciens individuális betegrögzítő eszközökkel együtt történő pozícionálása a képvezérlés által.

A képvezérlést a HexaPOD™ evo RT pozícionáló rendszer (Schwabmünchen, Germany) és az iGuide szoftver hajtja végre, hatékonyan korrigálja a beteg fektetésekor jelentkező síkbeli és rotációs eltéréseket. Míg a hagyományos kezelőasztaloknál 3 irányú translációs korrekcióra van lehetőség, a HexaPod rendszer képes az asztal döntésével 3 irányú rotációs korrekciót is végezni.

3.2.5.1 Cone-beam CT és XVI képalkotó technológia

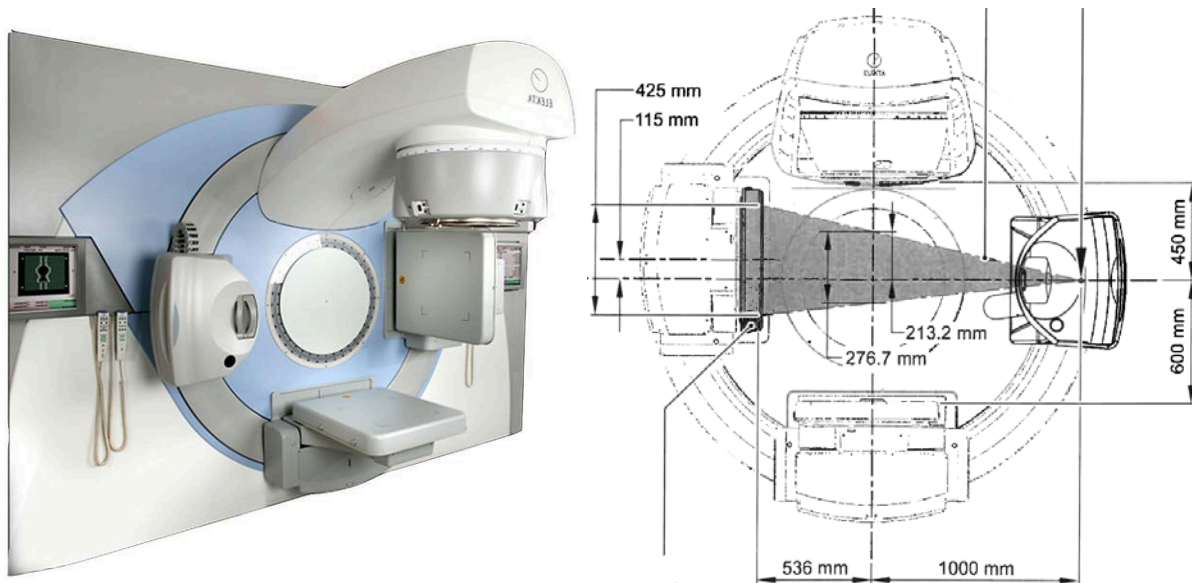
Az X-ray Volume Imaging 3D térfogati képalkotása lehetővé teszi a céltérfogatok és a kritikus szervek helyzetének megjelenítését beültetett markerek nélkül. Az XVI alkalmas a tervezési CT és a kezelési pozícióban készített CBCT felvételek 3D illesztésére/összevetésére csontszöveti és lágyszöveti alapon.



23. ábra CBCT és XVI képregisztráció (Forrás: DE KK Onkoradiológiai Klinika)

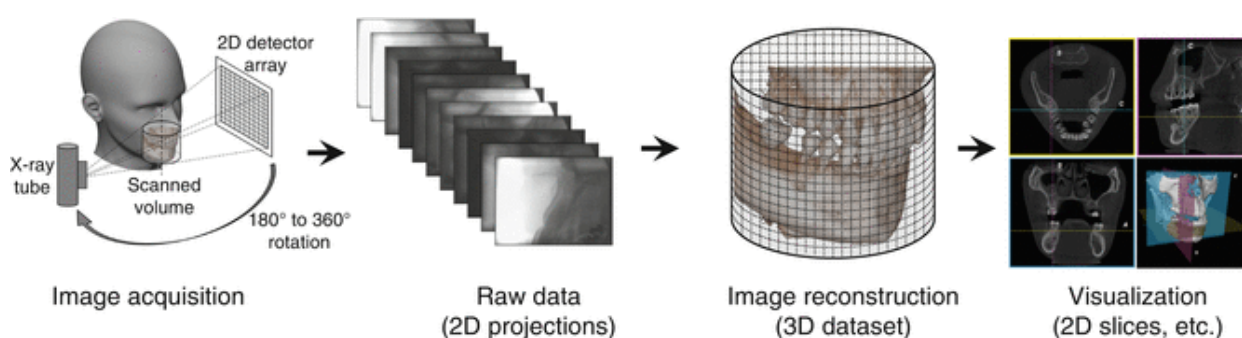
A 3D-ben történő tervezés és kezelés 3D-s ellenőrzést igényel. A kezelési testhelyzet ellenőrzésére a kV-os cone-beam CT 3D képalkotást lehetővé tevő XVI egységgel rendelkeznek.

A képalkotó rendszer egy visszahúzható kV-os röntgenforrásból és egy vele szemben elhelyezkedő - kényszerkapcsolásban lévő - amorf szilícium sík panelből áll, amelyek a lineáris gyorsító sugárnyalábjára merőlegesek.



24. ábra CBCT és XVI szoftver (Forrás:researchgate.net, e-ISSN: 2278-4861.)

A CBCT az adott régió szkennelését 2–4 perc alatt végzi el, ez függ az adatbegyűjtés módjától, mely az egyes kezelési frakciók előtt/után történik. Az akvizícióhoz elég a gantry egyetlen körbefordulása, a szkennelési tartomány egy teljes ív, vagy speciális protokollokat lehet előállítani rövidebb ívekkel. Eközben a kúpalakban szétterő röntgensugárnyaláb a detektoron kétdimenziós szummációs képek sorozatát rögzíti a teljes céltérfogatról. A szummációs képekből speciális algoritmus segítségével készül a 3D rekonstrukciós képi adatbázis. Az egyes szeletek között nincs léptetés, így nem keletkezik információvesztés.



25. ábra CBCT adatgyűjtés és feldolgozás (Forrás: Springer Link, doi.org/10.1007/978-3-319-62061-9_2)

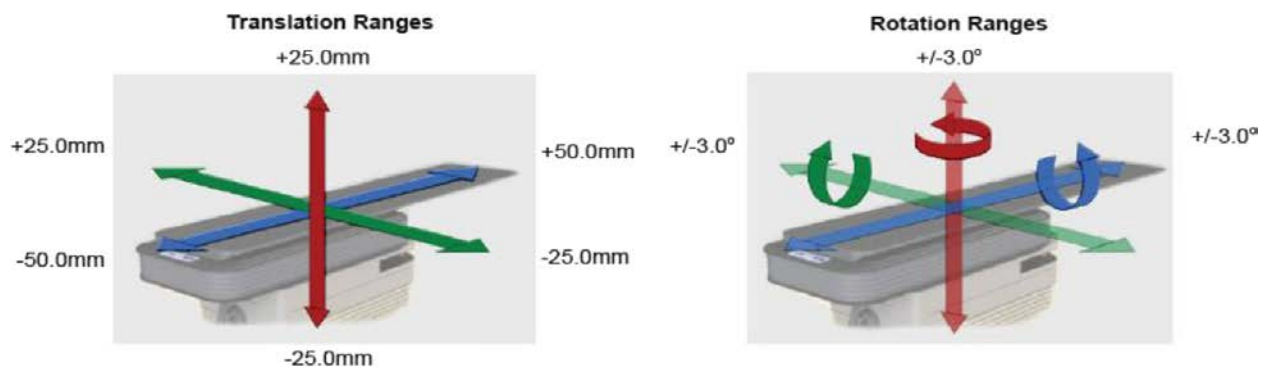
A CBCT vizsgálatok képminősége eltér a hagyományos CT vizsgálatok minőségétől. A CBCT vizsgálatoknak nagyobb a felbontása cranio-caudalis (CC) irányban, ami előnyt jelent, míg a kontraszt/zaj aránya alacsonyabb, ami csökkenti a lágyrész-struktúrák láthatóságát. A CBCT

képek fő célja a beteg helyzetének meghatározása. Az optimalizált képminőség lehetővé teszi a tervezés CT-vel történő korrekt képregisztrációt, minimális páciens dózis mellett.

Az XVI volumetrikus 3D adatsorokat gyűjt és egyidejűleg rekonstruálja azokat. A képalkotás alacsony dózissal, szubmilliméteres izotróp felbontással, kezelési beállításban történik.

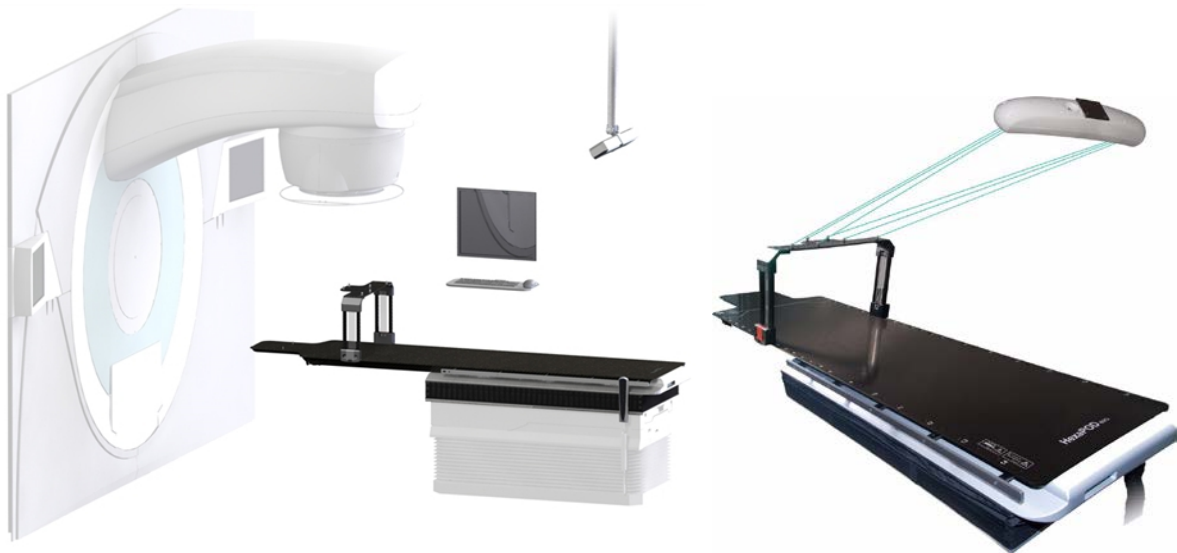
3.2.5.2. HexaPOD™ evo RT rendszer és iGuide

Az általunk használt HexaPod egyedi, teljesen robotizált beteg pozícionáló rendszer, mely a képvezérelt sugárterápiában a lehető legpontosabb betegpozíciót tudja elérni. A számítógép vezérelt kezelőasztal 6 irányú, egymástól független mozgásra képes: transláció (x, y, z tengely mentén) ± 30 mm és rotáció (pitch, roll, yaw) maximum $\pm 3^\circ$ -ban.



26. ábra HexaPOD 6 DoF asztallap (Forrás: journals.sagepub.com, doi.org/10.1177/1533033819870778)

A kezelőasztal topja karbonszálas, indexált asztallap, melyre a betegpozícionálási eszközöket és az optikai markerekkel ellátott referencia keretet rögzítjük. Egy nagy pontosságú, a mennyezetre szerelt infravörös kamera valós időben követi a referencia kereten levő 6 optikai markert. A referencia keret dedikáltan rögzíthető az asztallapra, így ki lehet számítani az asztal, illetve a beteg helyzetét.



27. ábra HexaPOD evo RT System és iGUIDE (Forrás: ecatalog.eleka.com)

A HexaPOD szoftveres egysége az iGuide, vezérli a HexaPOD-ot és regisztrálja az asztal pozícióját. A verifikációs képalkotás során a cone-beam CT szoftvere, az XVI meghatározza a translációs és rotációs vektorokat és továbbítja azokat az iGuide szoftveréhez, ami elmozgatja a megadott értékekkel és irányokban a HexaPOD-ot és vele együtt a beteget.

3.2.6. Képvezérlési protokoll

Ideálisan, minden egyes sugárterápiás frakció előtt végezhető lenne a testhelyzet-pozícionálás verifikációja, ezt a képvezérlési eljárást online verifikációs protokollnak nevezzük. Ebben az esetben a klinikai célterület (CTV) köré rajzolt biztonsági margó (PTV) mérete csökkenthető. Azonban, a mindennapi gyakorlatban ez a módszer nem alkalmazható a kezelés alatt álló betegek összességére, egyrészt a dózisterhelési megfontolások, másrészt a lineáris gyorsítókön ezáltal „lefoglalt idő” miatt, elég csak a hagyományos kezeléseknél ~25-35 frakció számára gondolni.

Online protokollt minden esetben végzünk, amikor igen magas dózist kell kiszolgáltatni, hipofrakcionált és sztereotaxiás kezeléseknél, valamint amikor a céltér fogat és egyes védendő szervek között minimális a távolság, így egy nagyobb CTV → PTV kiterjesztés várhatóan magasabb mellékhatásráttával járna.

Egy jóval gyakoribb képvezérlési protokoll az offline típusú. Ennek különböző fajtái vannak, de lényege alapvetően az, hogy limitált számú verifikációból következtet az átlagos beállítási pontatlanságra, majd ennek korrekciója után csak bizonyos napokon ellenőrzi újra a betegbeállítást.

3.2.6.1. eNAL protokoll

Klinikánk általános verifikációs gyakorlatában a képvezérlési guideline-ok alapján az „extended no actionlevel” (eNAL) protokollt alkalmazzuk a konvencionális kezelések esetében. Ennek alapján a betegről az első 5 kezelési napon készül cone-beam CT-s verifikáció („5 napos protokoll”), és a tér 3 irányának megfelelően papíralapon és elektronikusan is rögzítjük a beállítási pontatlanságokat a +/- előjel figyelembevételével. A kezelés előtt a napi eltérések korrekcióját elvégezzük.

Az 5 nap mérés x, y és z koordinátáinak átlaga adja ki az adott tengely mentén megjelenő szisztémás hibát. Amennyiben az érték hibahatáron belül van (0,5 mm alatt), ez az a távolság, amin belül a beállítási pontatlanság még elfogadható, úgy a protokollt követő hetekben heti egy alkalommal történik cone-beam CT.

Ha a heti beállítás értékei toleranciaértéken kívül esnek, kezelőorvosi kontroll szükséges. Ebben az esetben újra fektetést követően egy „3 napos protokoll”-t indítunk, melynek során – az első héthez hasonlóan – újabb 3 egymást követő napon készült mérésből számítunk átlagot.

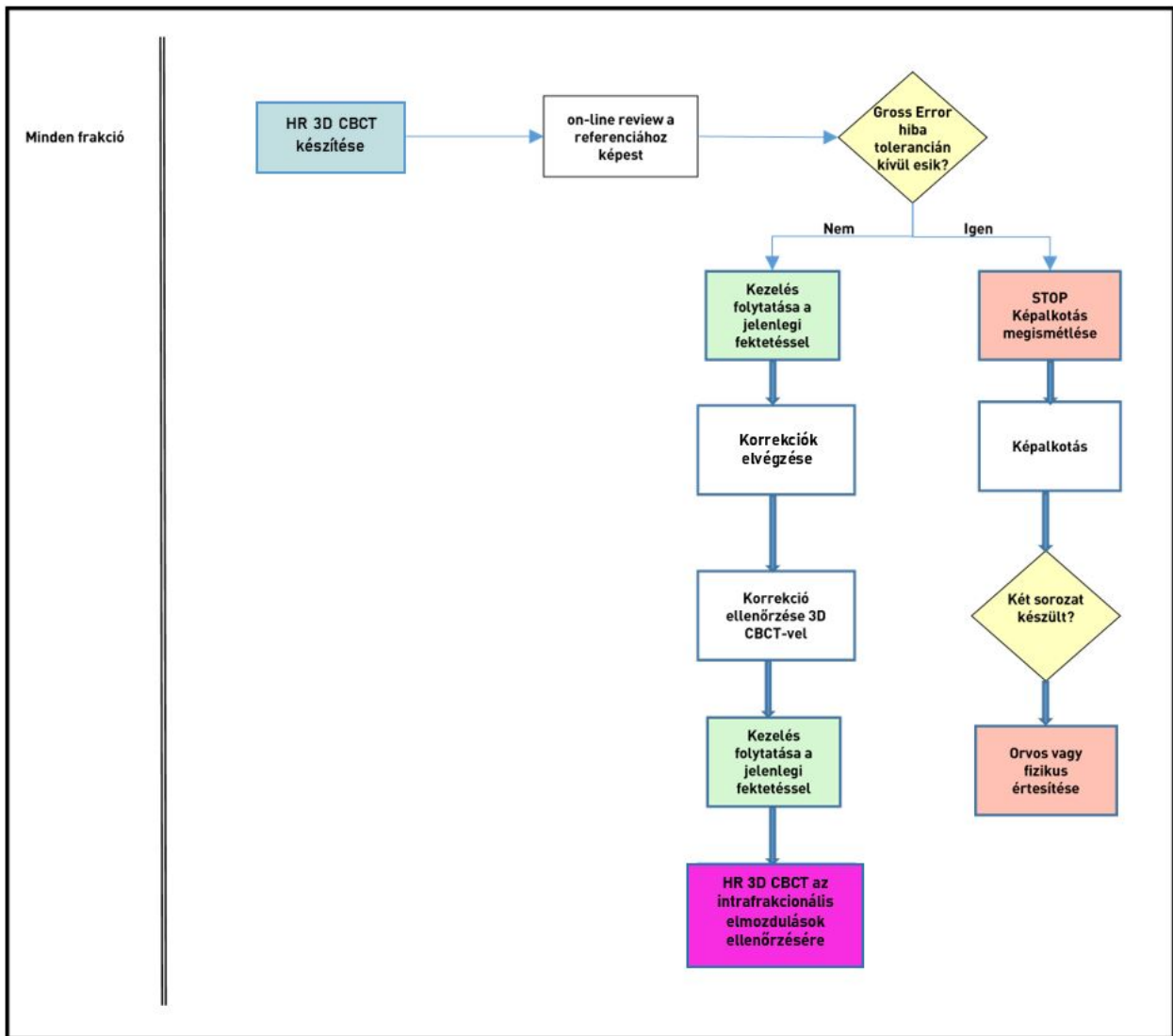
3.2.6.2. Koponya SRT képvezérlési protokoll

Az SRT-k speciális technikájának megfelelően minden esetben régió specifikus on-line protokoll szerinti verifikációt végzünk amely folyamatát a 28. ábra mutatja.

Eszerint minden frakció előtt, a kezelési pozícióban készül verifikációs felvétel, a szubmilliméter pontos betegpozíció érdekében, a korrekciók meghatározására.

A napi képalkotáshoz egy rendhagyó beállítást használunk az alábbi metódus szerint:

- Beteg fektetés-rögzítés-pozícionálást követően *high resolution 3D CBCT* készül a kezelés előtt a translációs és rotációs eltérések meghatározásához, majd a szükséges korrekciók elvégzése.
- Ez a művelet is időt vesz igénybe, így előfordulhat, hogy a beteg közben elmozdul, ezért készül egy *gyors 3D CBCT* ellenőrzésképpen, ezután már nincs pozíció korrekció.
- Frakció leadása.
- Közvetlenül a napi frakció leadása után egy újabb *HR 3D CBCT* készül az intrafrakcionális elmozdulások detektálása érdekében.



28. ábra SRT képezérlési protokoll folyamatábrája (Forrás: DE KK Onkoradiológiai Klinika)

A verifikáció során alkalmazott preset-ek technikai leírásai:

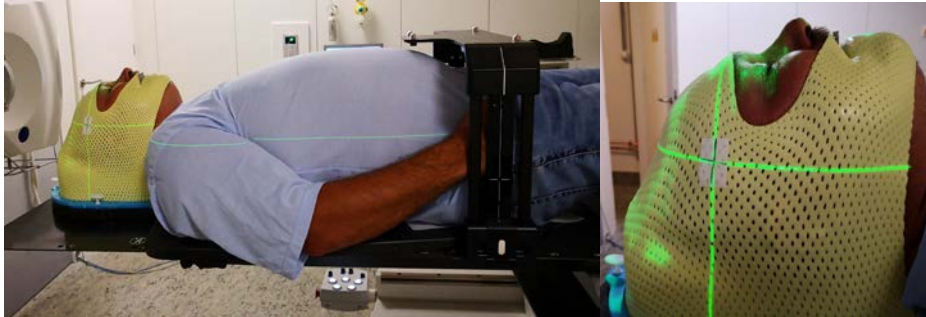
A „Fast Head and Neck S20” beállítással végzett CBCT páciens dózisa 0,5 mGy, a képkalkotás íve: -45° és 160° közötti szögtartomány (205°), a gantry sebessége $6^\circ/\text{sec}$, a képkalkotás időtartama: 34 másodperc.

A „High Resolutin Head and Neck S10” beállítással végzett CBCT páciens dózisa 1,0 mGy, a képkalkotás íve: 160° és 320° közötti szögtartomány (200°), a gantry sebessége $3^\circ/\text{sec}$, a képkalkotás időtartama: 66 másodperc.

A HR 3D CBCT esetében a preset beállításoknál a felbontás megemelésével jobb képminőséget generálunk, ezáltal a koponyaúri képletek jobban elkülöníthetőek az orvosi döntéshozatalhoz.

3.2.7. LINAC alapú intracranialis sztereotaxia, verifikáció

A sugárkezeléshez előkészítjük az individuális rögzítő eszközöket és a tervezési adatokat a Record and Verify rendszerben. Betegfektetés, immobilizálás, izocentrum beállítása a HexaPod-al.



29. ábra Betegpozícionálás referenciakerettel (Forrás: DE KK Onkoradiológiai Klinika)

Betegpozíció regisztrálás: az iGuide-ban rögzítjük a referencia keret helyét, és az asztal aktuális pozícióját az X, Y, Z tengelyek mentén. Ez alapján az iGuide generál egy relatív asztalpozíciót, amit a rendszer kiindulásnak tekint majd a korrekció során.

Positioning: Miller Susan, 05432

Treatment Site: noRTM

Relative Table Movement			Positional Error			
	Translation [cm]		Translation [cm]		Rotation [deg]	
	Set Value	Actual Value	Set Value	Actual Value	Set Value	Actual Value
X	0.00	0.00	X	0.00	0.00	0.00
Y	0.00	0.00	Y	0.00	0.00	0.00
Z	0.00	0.00	Z	0.00	0.00	0.00

JECR1217 Coordinate System Synergy Coordinate System

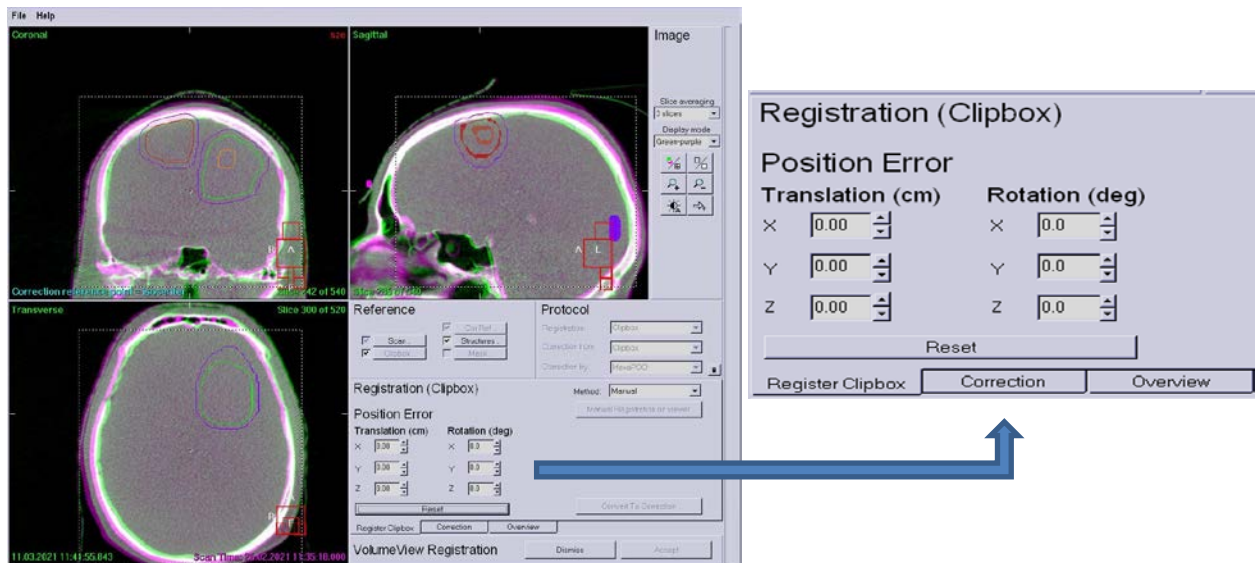
30. ábra Relatív asztalpozíció generálása az iGuide-ban (Forrás: ecatalog.eleka.com)

Az agyi metasztázisban szenvedő SRT-vel kezelt betegek verifikációját egy általunk meghatározott képzérlési protokoll szerint végezzük.



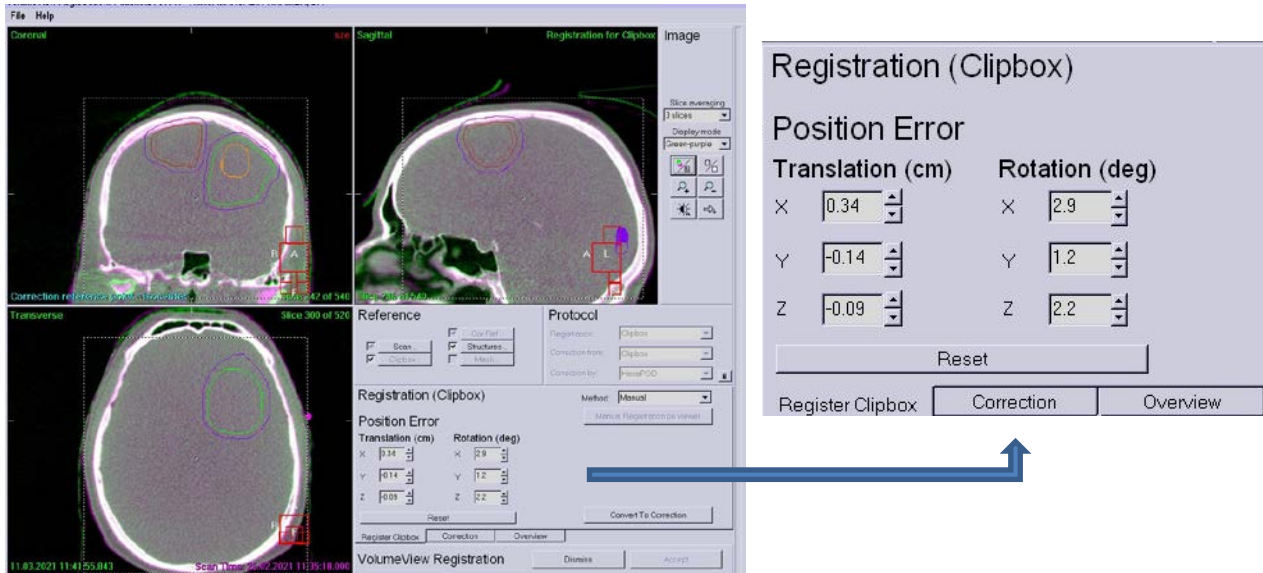
31. ábra Cone-beam CT készítés (Forrás: DE KK Onkoradiológiai Klinika)

A régió specifikus preset-et sémája 2 sorozat HR 3D CBCT-ből és 1 sorozat 3D CBCT-ből áll. Az első, kezelés előtti high resolution 3D CBCT a kiindulási asztalpozícióban készül. Ez alapján történik a translációs és rotációs eltérések meghatározása, úgy, hogy a kezelési pozícióban készült CBCT felvételeket regisztráljuk a CT szimulátorban készült tervezési referencia CT-hez.



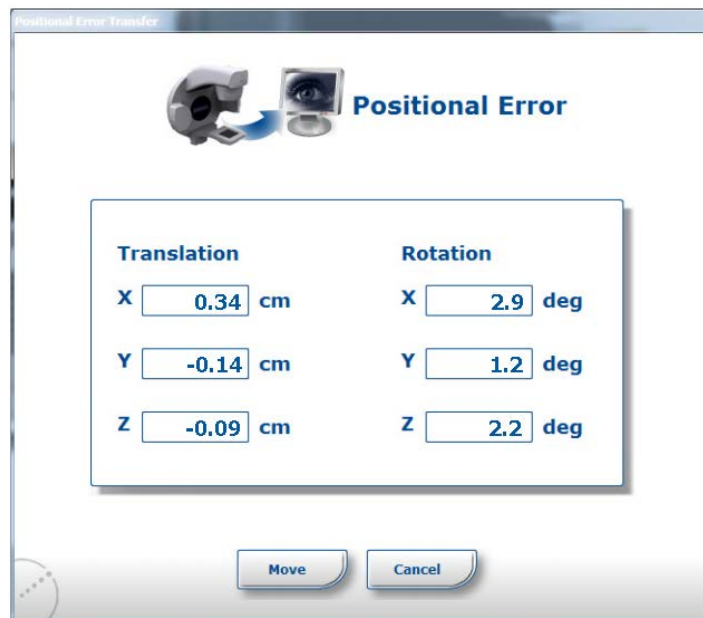
32. ábra Kezelés előtti HR 3D CBCT, start pozíció, többszörös kontúr (Forrás: DE KK Onkoradiológiai Klinika)

Az XVI szoftver meghatározza az eltérések mértékét, a szükséges translációs és rotációs mozgásokat, és továbbítja azokat az iGuide-nak. A kapott értékek alapján a korrekció elvégzéséhez orvosi jóváhagyás szükséges.



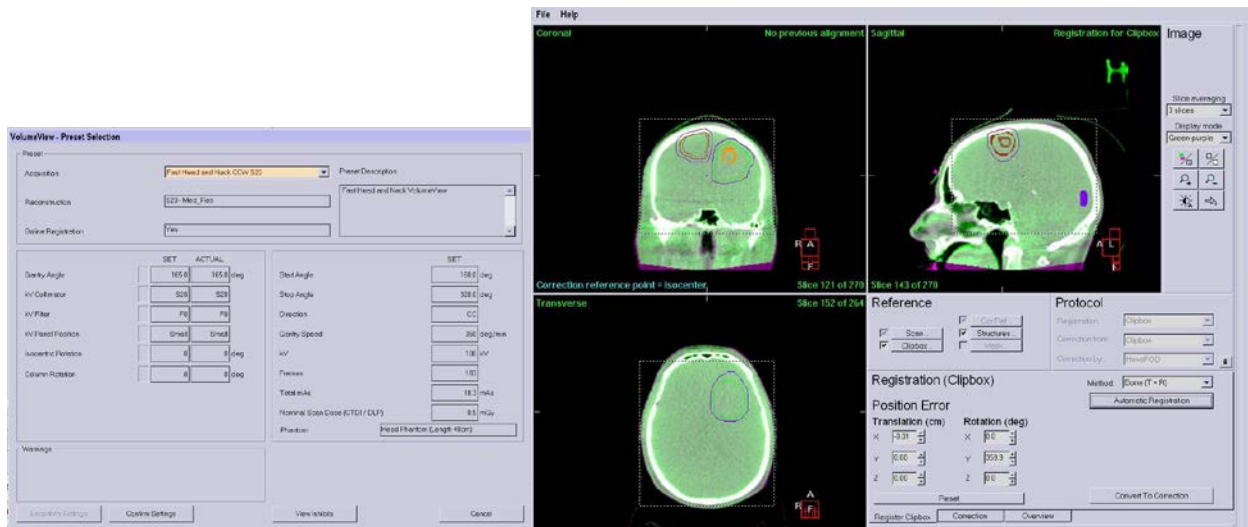
33. ábra Képregisztráció a referencia CT-hez, trans., rot. irányú eltérések meghatározása (Forrás: DE KK Onkoradiológiai Klinika)

A rotációs értékek 2,9°-ig korrigálhatók, 3° feletti értékek esetén újra kell rögzíteni és pozícionálni a beteget. Majd az engedélyezett korrekciós értékek alapján az iGuide elvezérli a HexaPod-ot a kívánt koordinátákba.



34. ábra HexaPOD mozgása az iGuide szoftver segítségével (Forrás: ecatalog.elekta.com)

Mivel ez a folyamat perceket vesz igénybe, a kezelés előtt közvetlenül, a regisztráció folyamata alatt történt elmozdulások ellenőrzésére készül egy 3D CBCT, a szkennelés célja a gross error kizárása.



35. ábra 3D CBCT a regisztráció alatti elmozdulás ellenőrzésére (Forrás: DE KK Onkoradiológiai Klinika)

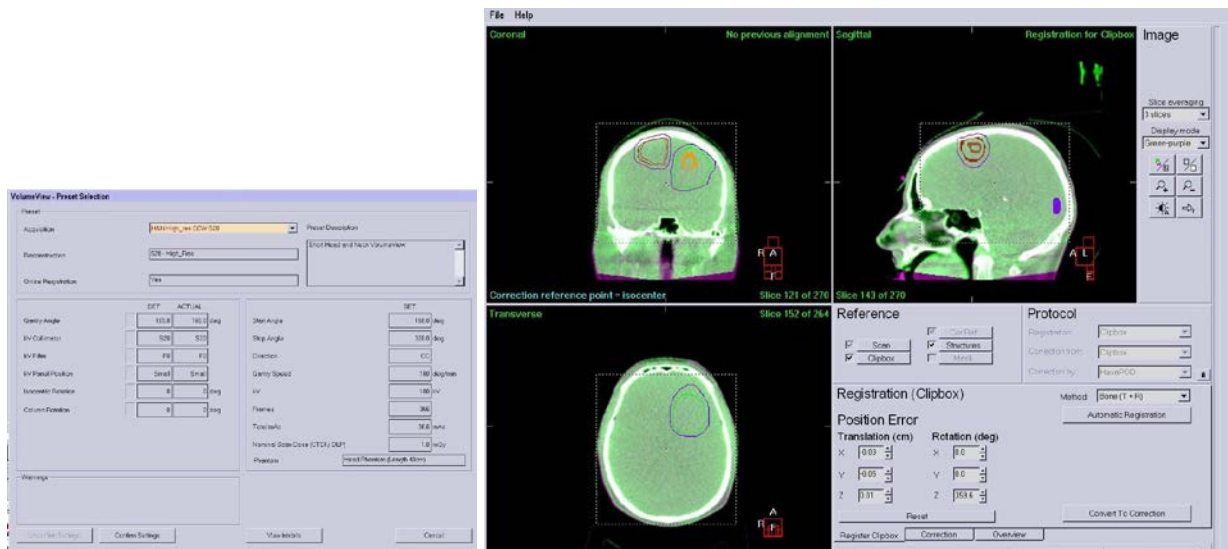
Elfogadást követően leadható az SRT frakció.

A napi frakciók 2 coplanar és 3 non-coplanaris fél ívből (180°) lettek tervezve. A 3 non-coplanaris ív leadásához szükséges az asztal 0°, ± 45°, + 90°-os izocentumból történő kiforgatása.



36. ábra Sugárkezelés (2 coplanar, 3 non-coplanar ív) (Forrás: DE KK Onkoradiológiai Klinika)

A kezelés után közvetlenül, az intrafrakcionális elmozdulások megítélésére egy újabb HR 3D CBCT készül.



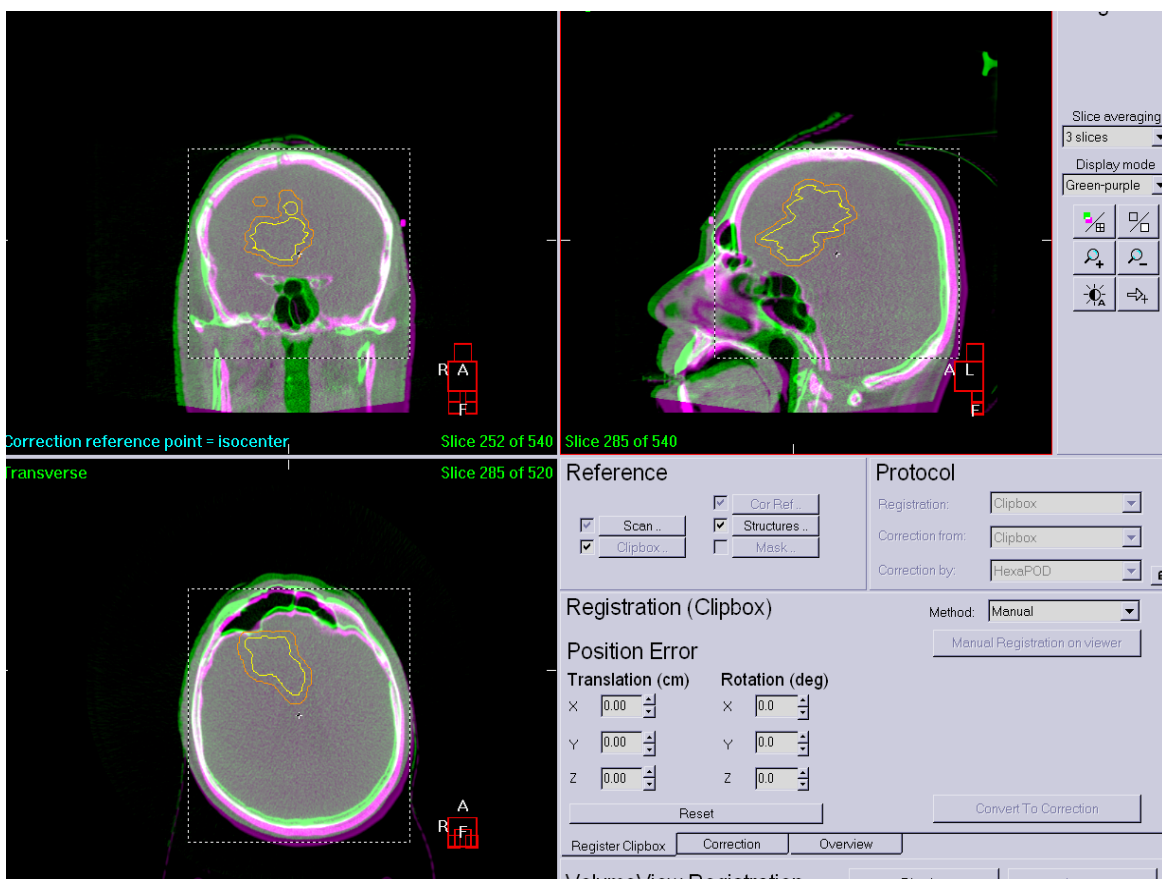
37. ábra Kezelés utáni HR 3D CBCT az intrafrakcionális elmozdulások kiszűrésére (Forrás: DE KK Onkoradiológiai Klinika)

4. Eredmények

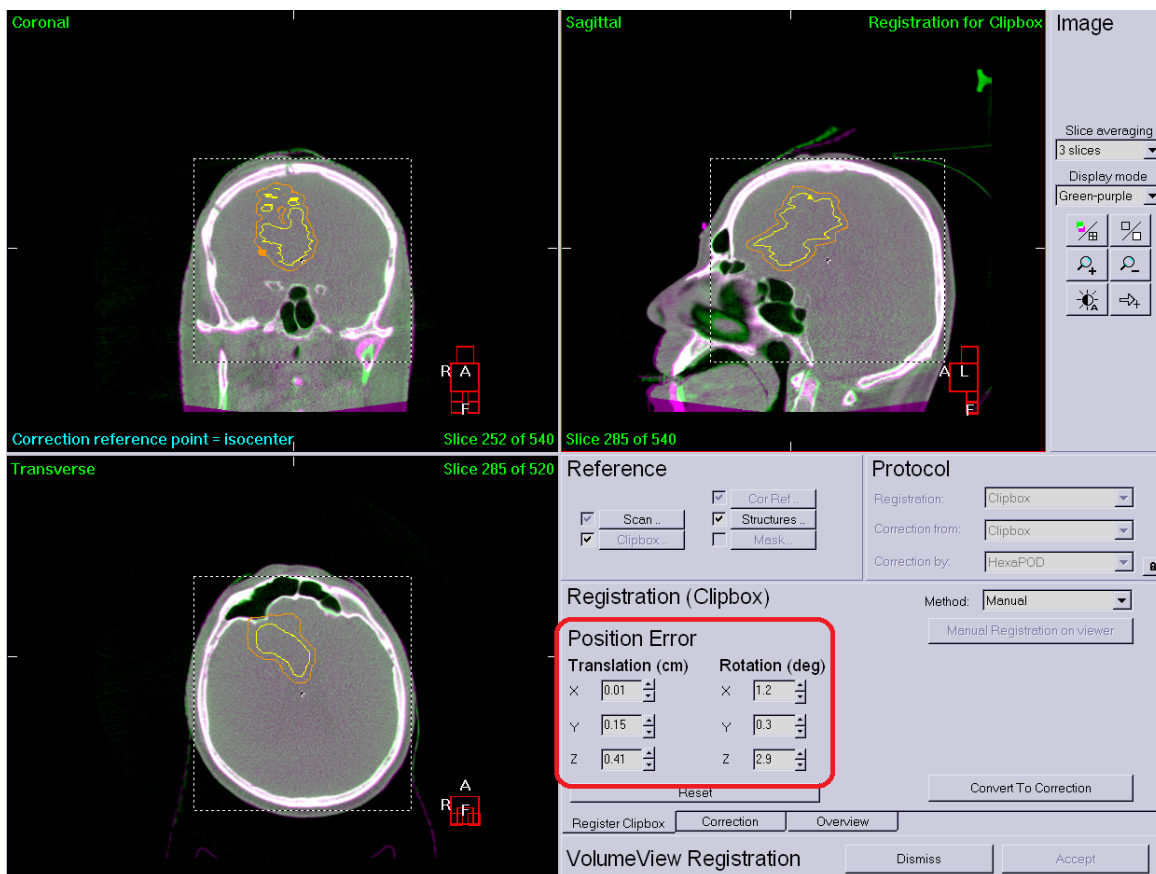
Retrospektíve 10 beteg esetében készült 50 kezelés előtti és 50 kezelés utáni, mindösszesen 100 verifikációs HR 3D CBCT mérési eredményeit hasonlítottuk össze az alábbi leíró statisztikai elemzéssel.

A HR 3D CBCT-k regisztrációs értékei alapján betegenkénti átlag és standard deviáció került meghatározásra. A mért translációs adatokból populációs átlagot számoltunk, hogy ki tudjuk szűrni a rendszerünkben rejlő esetleges szisztematikus hibakomponenseket, melyek nagymértékben befolyásolják a kezelések pontosságát.

A betegrögzítést és betegpozícionálást követő HR 3D CBCT verifikáció a kiindulási asztalpozícióval 38. ábra és képregisztráció után a korrekciós értékekkel 39. ábra.

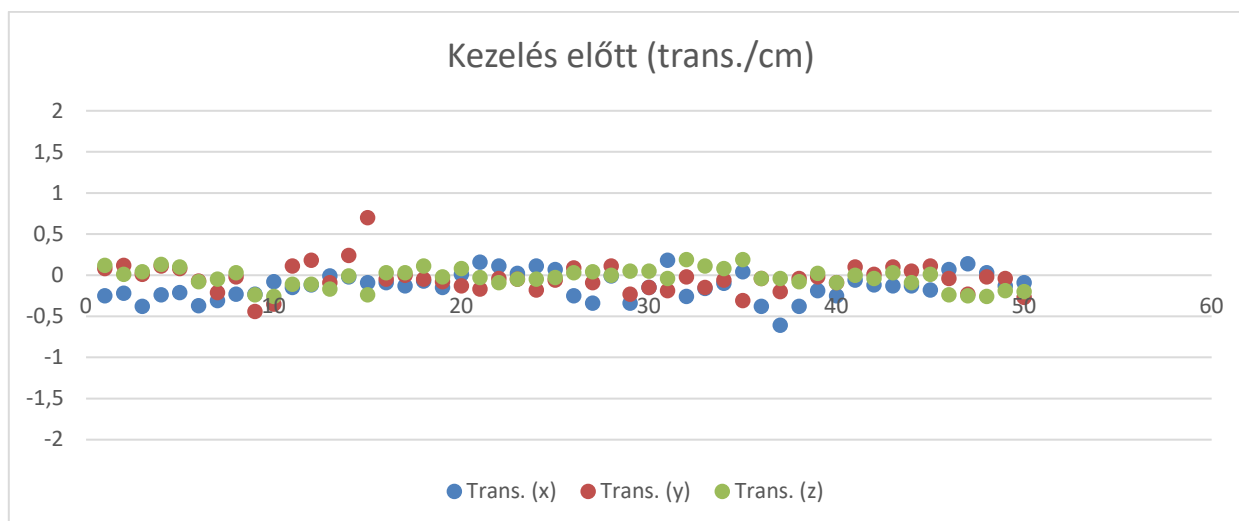


38. ábra Kezelés előtti HR 3D CBCT, többszörös kontúr (Forrás: DE KK Onkoradiológiai Klinika)

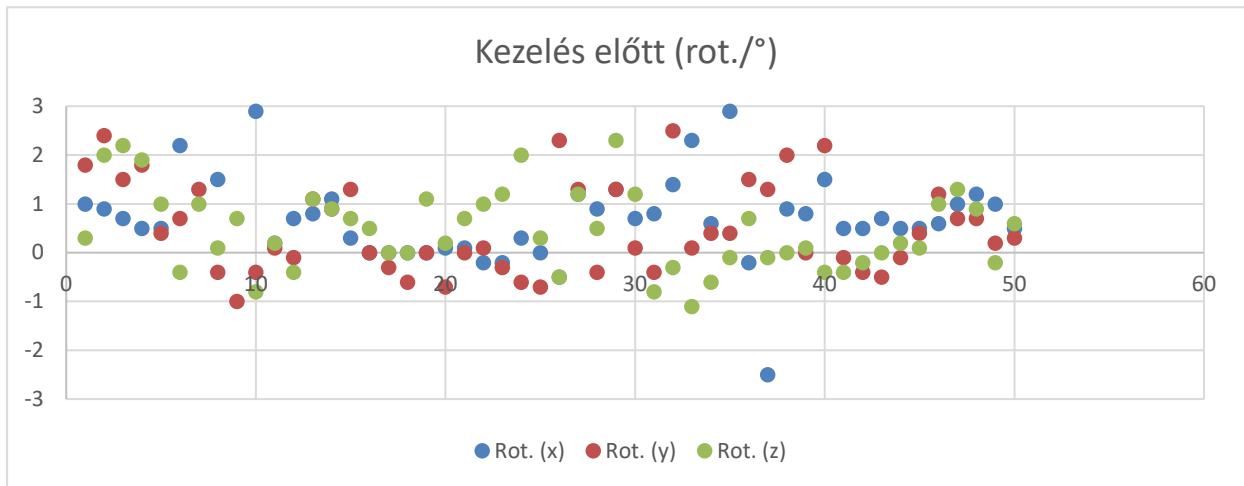


39. ábra Korrigált betegpozíció a translációs és rotációs értékekkel (Forrás: DE KK Onkoradiológiai Klinika)

A kezelések előtti 50 HR 3D CBCT-k mérési eredményeinek diagramjait az 40. és 41. ábra mutatja.



40. ábra Kezelések előtti 50 frakció regisztrált translációs CBCT értékei



41. ábra Kezelések előtti 50 frakció regisztrált rotációs CBCT értékei

A patient set-up-ok során a kezelések előtt végzett HR 3D CBCT-k regisztrációs értékei alapján az 50 frakcióból 2 alkalommal volt szükség a betegek újra fektetésére (40. és 41. ábra) és újbóli regisztrálására, mert a mért értékek a megengedett hibahatáron kívül estek.

48 alkalommal a termoplasztikus maszkon levő referencia jelek segítségével gross error nélkül pozícionáltuk a betegeket.

A kezelés előtt megállapított és korrigált hibakomponensek betegenkénti átlaga és standard deviációja a 2. táblázatban található.

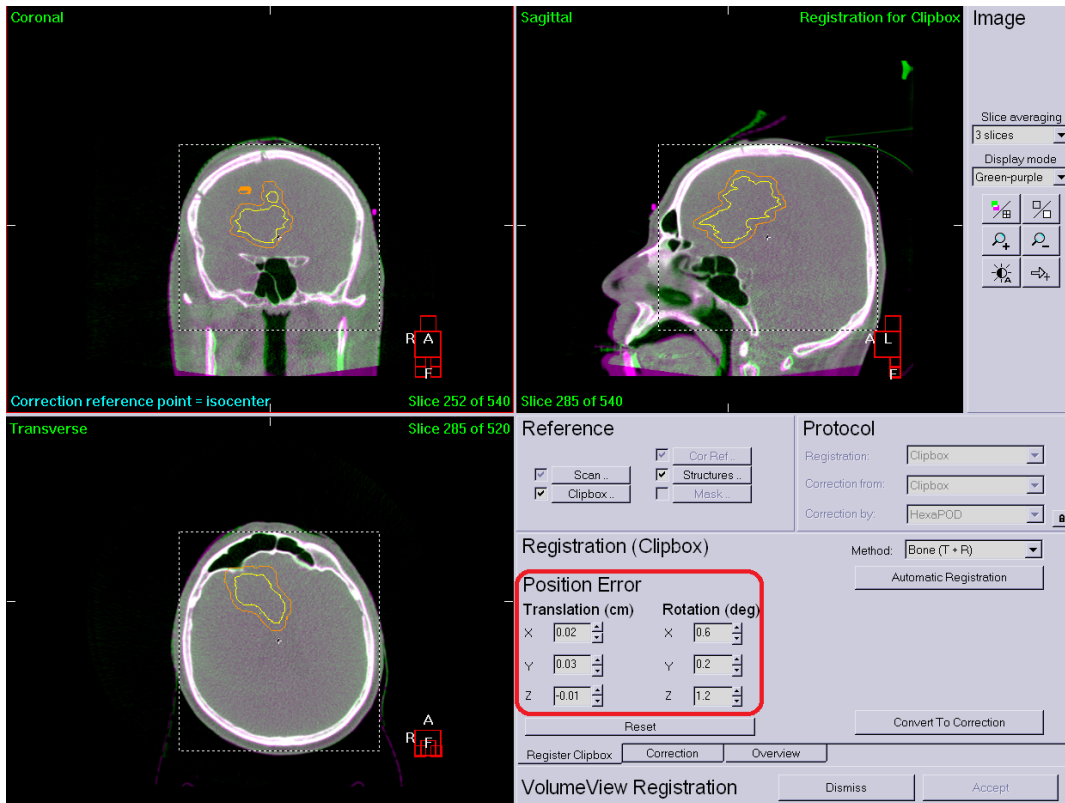
Beteg sorszám	M/SD	Kezelés előtt					
		Trans. (x) [cm]	Trans. (y) [cm]	Trans. (z) [cm]	Rot. (x) [°]	Rot. (y) [°]	Rot. (z) [°]
1	M	-0,26	0,08	0,08	0,72	1,58	1,48
	SD	0,069	0,043	0,052	0,228	0,736	0,804
2	M	-0,244	-0,218	-0,12	2,88	0,04	0,12
	SD	0,109	0,179	0,125	1,064	0,934	0,746
3	M	-0,078	0,228	-0,128	0,62	0,66	0,5
	SD	0,061	0,292	0,085	0,370	0,623	0,604
4	M	-0,086	-0,062	0,046	0,02	-0,32	0,36
	SD	0,062	0,048	0,050	0,045	0,327	0,462
5	M	0,094	-0,1	-0,05	0,00	-0,30	1,04
	SD	0,052	0,069	0,024	0,212	0,354	0,635
6	M	-0,218	-0,054	0,034	0,72	0,92	0,94
	SD	0,140	0,149	0,021	0,722	1,073	1,031
7	M	-0,06	-0,146	0,106	1,6	0,6	-0,58
	SD	0,173	0,114	0,095	0,982	1,111	0,396
8	M	-0,362	-0,078	-0,046	0,1	1,4	0,06
	SD	0,161	0,073	0,043	1,576	0,863	0,404
9	M	-0,124	0,074	-0,018	0,54	-0,14	-0,06
	SD	0,043	0,043	0,048	0,089	0,351	0,241
10	M	0,004	-0,12	-0,228	0,86	0,62	0,72
	SD	0,112	0,120	0,031	0,297	0,396	0,572

2. tábla Kezelés előtt végzett CBCT-k betegenkénti átlaga és standard deviációja

A translációs komponensekből származtatott populációs átlag X, Y, Z értékei (-0.1334 cm, -0.0396 cm, -0.0324 cm sorrendben), a rotáció értékei (0.806°, 0.506°, 0.458° sorrendben).

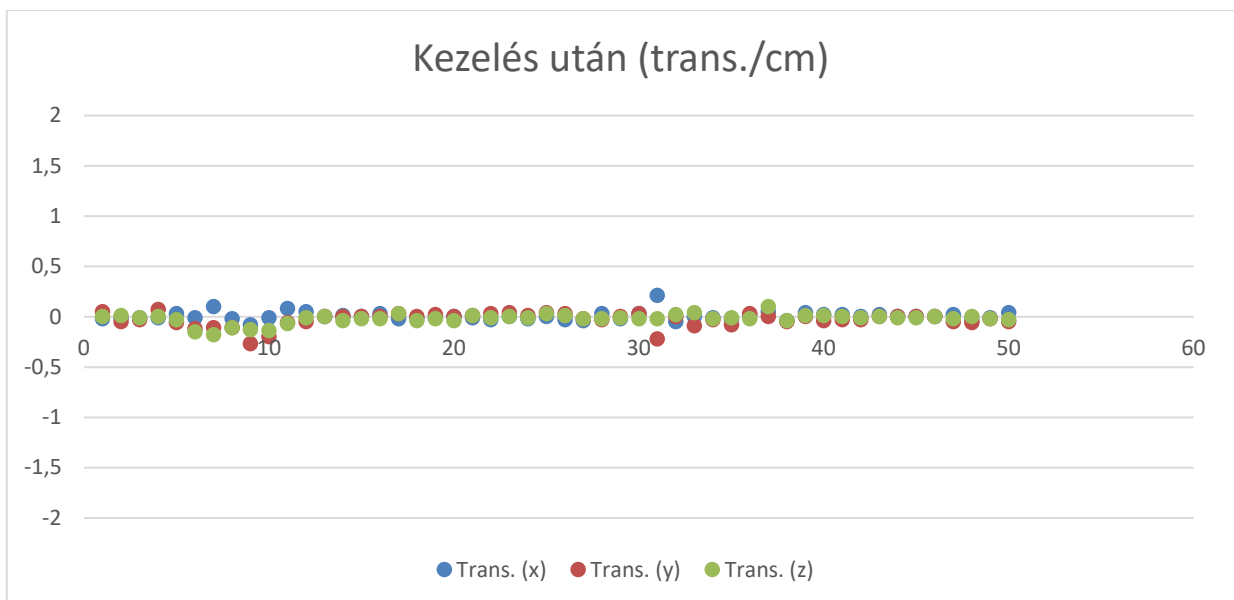
A translációs elmozdulásokra vonatkozott szisztematikus hibakomponensek a korrekciók előtt X: 0.14 cm, Y: 0.13 cm és Z: 0.1 cm.

Közvetlen a kezelés utáni HR 3D CBCT verifikáció 42. ábra a kezelés alatti elmozdulás detektálásával.

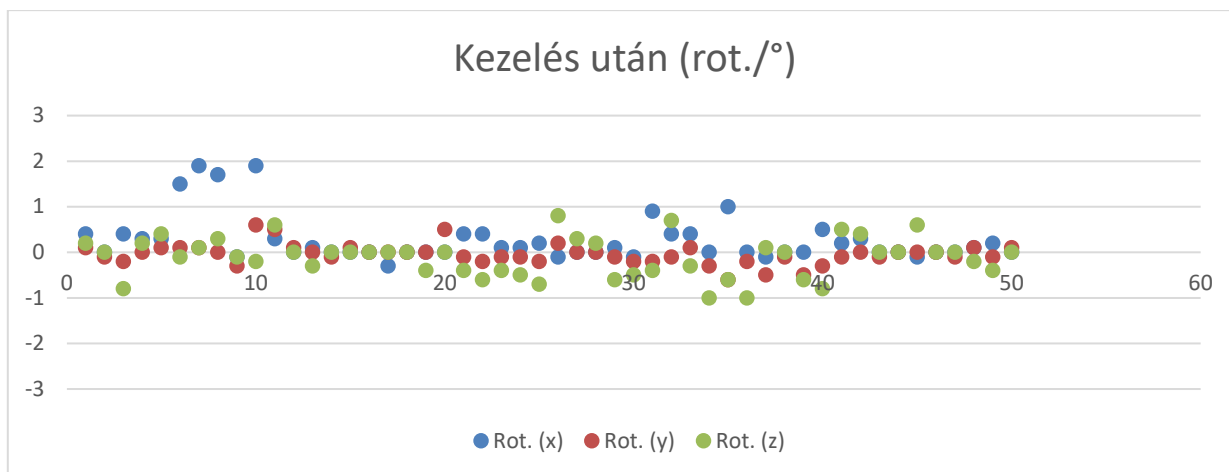


42. ábra Kezelés utáni HR 3D CBCT, intrafrakcionális elmozdulás (Forrás: DE KK Onkoradiológiai Klinika)

A kezelés utáni 50 HR 3D CBCT-k mérési eredményeinek diagramjait a 43. és 44. ábra mutatja.



43. ábra Kezelés utáni 50 frakció regisztrált translációs CBCT értékei



44. ábra Kezelés utáni 50 frakció regisztrált rotációs CBCT értékei

A patient set-up-ok során és a kezeléseket követően végzett HR 3D CBCT-k regisztrációja alapján az 50 frakció transzlációs mérési adatai nem mutattak jelentős reziduális hibát, sem intrafrakcionális elmozdulást (3. tábla).

Beteg sorszám	M/SD	Kezelés után					
		Trans. (x) [cm]	Trans. (y) [cm]	Trans. (z) [cm]	Rot. (x) [°]	Rot. (y) [°]	Rot. (z) [°]
1	M	-0,004	-0,004	-0,006	0,28	-0,02	0
	SD	0,019	0,060	0,015	0,164	0,130	0,469
2	M	-0,004	-0,162	-0,142	1,38	0,1	0
	SD	0,065	0,071	0,026	0,844	0,324	0,2
3	M	0,028	-0,022	-0,028	0,08	0,12	0,06
	SD	0,036	0,030	0,028	0,130	0,228	0,329
4	M	-0,004	0,01	-0,018	-0,06	0,1	-0,08
	SD	0,021	0,014	0,029	0,134	0,224	0,179
5	M	-0,01	0,03	0,00	0,24	-0,14	-0,52
	SD	0,013	0,015	0,017	0,152	0,055	0,130
6	M	-0,006	0,002	-0,012	-0,02	-0,02	0,04
	SD	0,034	0,028	0,013	0,084	0,148	0,586
7	M	0,024	-0,084	0,002	0,54	-0,22	-0,32
	SD	0,106	0,084	0,027	0,410	0,259	0,630
8	M	0,018	-0,012	0,012	0,08	-0,32	-0,46
	SD	0,035	0,033	0,054	0,239	0,179	0,488
9	M	0,008	-0,012	-0,006	0,08	-0,04	0,3
	SD	0,011	0,016	0,005	0,164	0,055	0,283
10	M	0,004	-0,036	-0,014	0,06	0	-0,12
	SD	0,027	0,025	0,013	0,089	0,100	0,179

3. tábla Kezelés után készített HR 3D CBCT-k betegenkénti átlaga és standard deviációja

A translációs komponensek átlagának szórásából származtatott szisztematikus hibakomponensek a kezeléseket követő CBCT-k alkalmával: X: 0.01 cm, Y: 0.06 cm, Z: 0.04 cm.

Rotációs hibakomponensek

A szisztematikus hibakomponenseket translációs hibák esetében származtatjuk, tekintve, hogy kizárólag translációs hibák esetében állapítunk meg PTV margót. A rotációs eltérésekre nem állapítunk meg/nem alkalmazunk margót a klinikai gyakorlatban. A rotációs hibák korrekciója a napi képvezérlés mellett lehetséges, mindezek miatt a frakcionált agyi sztereotaxiás kezeléseknél ajánlott az on-line napi volumetrikus verifikáció elvégzése (Simon és mtsai., 2020).

5. Következtetések és megbeszélés

Az agyi sztereotaxia (SRS/SRT) a külső sugárterápia egy olyan típusa, amely speciális berendezéseket és eszközöket használ a páciens kezelésére, pozícionálására és rögzítésére annak érdekében, hogy magas frakciódózisú sugárzást adjon le a pontosan definiált klinikai céltérfogatra, megfelelő képvezérlés mellett.

A képvezérelt sugárterápia lényege a minél precízebb és minél gyakoribb képi pozíció-verifikáció. A jól definiált verifikáció jelentősége a sztereotaxiás sugárkezeléseknél alapvető fontosságú, hiszen ez esetben a hagyományos dózisokhoz képest nagyon magas, roncsoló sugárdózisokat alkalmazunk, jellemzően egy vagy néhány frakcióba sűrítve.

Az IGRT szerepe és jelentősége, hogy a tervezett és a végrehajtott kezelés ugyanarra a céltérfogatra legyen kiszolgáltatva, mivel a minimalizált biztonsági zónák és a meredek dóziscsökkenés miatt már néhány mm-es beállítási pontatlanság is a kezelés eredményességét befolyásolhatja.

Kutatásunk célja az volt, hogy bemutassuk a képvezérlés és a volumetrikus képalkotás szerepét az agyi metasztázisok sztereotaxiás sugárkezelésében a mindennapi gyakorlatban.

Munkánk eredményeit áttekintve, a gross error-ok hiánya azt jelenti, hogy a tervezési CT-k során korrekt betegpozícionálás történt, amit sikeresen tudunk reprodukálni a kezelési frakciók előtt, nem volt szükség gyakori újra fektetésre.

A populációs átlagok kívánatos értéke 0-hoz kell, hogy közelítsen, hogy a rendszerben kizárható legyen a rejtett szisztematikus hiba. Eseteinkben a kapott eredmények azt mutatják, hogy sem az előkészítés során, sem a kivitelezés közben nem detektáltunk szisztematikus rendszerszintű hibát. Ez annak köszönhető, hogy a tervezési CT előkészítése folyamán precíz betegfektetés és betegrögzítés történik, a megfelelő betegrögzítőrendszerek segítségével, így a kezelések során könnyen reprodukálható a kezelési pozíció. A képvezérlési protokollunkban rögzített CBCT vizsgálatok elvégzése nagymértékben támogatta az orvosi döntéshozatalt, mind a gross error-ok kizárása, mind a céltérfogat lokalizálása szempontjából.

Az agyi sztereotaxiás kezelések előtt készült HR 3D CBCT vizsgálatok számottevően segítik a beteg pozíciójának verifikálását, a céltérfogat mm pontos beállítását a nagy dózisú sugárkezelések leadásához. A diagnosztikai, kV-os tartományban végzett képi verifikáció optimális csontlágysz rész kontrasztja és képminősége pontosabb és biztonságosabb pozícionálást tesz elérhetővé. Ezáltal csökkenthetők az SRT-kenél alkalmazott kezelési biztonsági margók kiterjesztése, így az épszövetek és a rizikószervek dózisa is csökken, mely a régió specifikus mellékhatások előfordulását is mérsékelheti. A sugárkezelés előtti, korrekciós komponensek vizsgálata igazolta,

hogy az általunk alkalmazott betegrögzítő rendszer alkalmas a kívánt nagy pontosságú immobilizáció elérésére.

A kezelés után készített HR 3D CBCT-k értékei az intrafrakcionális elmozdulások mértékéről, a kezelési idő alatt történő szervi mozgásokból/akaratlan mozgásokból adódó testhelyzetváltozásról adnak információt. Az általunk vizsgált betegcsoportban az alkalmazott rögzítőrendszerrel minimalizálható az intrafrakcionális elmozdulás, ezt mutatják a kezelés utáni CBCT-k során mért adatokból származtatott eredmények, valamint megbizonyosodhatunk arról, hogy az intrafrakcionális elmozdulások mértéke is az elvárt szint alatt maradt.

Az SRT-k előtti és utáni CBCT-k mérési eredményei igazolták, hogy az általunk kidolgozott verifikációs protokoll és az alkalmazott betegrögzítő rendszereink képesek az SRT kezelése során elvárt pozicionálási pontosság elérésére. Az eredményeket áttekintve, a sztereotaktikus sugárterápia verifikációjában alkalmazott volumetrikus képalkotási eljárások előnyei: a beteg besugárzási pozíciójának változásai, eltérései pontosan követhetők és kvantifikálhatók a kezelés folyamán. A képvezérlési protokollunk szerint végzett, kezelési frakciónként készült cone-beam CT vizsgálatok elemzése növelte a volumetrikus képalkotás eredményességét.

Az eltérések azonnal korrigálhatók a tér valamennyi irányában és a rotációs tengelyek mentén. Ez kiemelkedő fontosságú a kritikus szervek közelében elhelyezkedő daganatok, mint pl. koponyaűri daganatok esetén, ahol az orvosi döntéshozatalban óriási szerepet kap a tumor és környezetének vizualizációja.

Az intézetünkben alkalmazott képregisztrációs eljárás, a HR 3D CBCT technika, az összehangolt képalkotás-képvezérlési rendszer, a betegrögzítő és betegpozicionáló rendszerek megfelelő immobilizációt, reprodukálhatóságot és biztonságos feltételeket teremtenek az SRT-k végzéséhez.

6. Új tudományos eredmények

A gross errorok hiánya igazolja, hogy a kiterjesztett koponya SRT képvezérlési protokollunk szerint végzett, kezelési frakciónként készült cone-beam CT vizsgálatok elemzése növeli a volumetrikus képalkotás eredményességét.

Az általunk alkalmazott betegrögzítő rendszer alkalmas a kívánt nagy pontosságú immobilizáció elérésére, ezt a sugárkezelés *előtti* korrekciós komponensek vizsgálata igazolja.

A kezelés *után* végzett cone-beam CT adatainak vizsgálatával megbizonyosodhattunk arról, hogy az intrafrakcionális elmozdulások mértéke is az elvárt szint alatt marad.

7. Irodalomjegyzék

- Abubakar, A., Zamri, N. A. M., Shaukat, S. I., & Mohd Zin, H. (2021). Automated algorithm for calculation of setup corrections and planning target volume margins for offline image-guided radiotherapy protocols. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 22(7), 137–146. <https://doi.org/10.1002/acm2.13291>
- Adler Jr., J. R., Chang, S. D., Murphy, M. J., Doty, J., Geis, P., & Hancock, S. L. (1997). The Cyberknife: A Frameless Robotic System for Radiosurgery. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 69(1–4), 124–128. <https://doi.org/10.1159/000099863>
- Akino, Y., Shiomi, H., Sumida, I., Isohashi, F., Seo, Y., Suzuki, O., Tamari, K., Otani, K., Higashinaka, N., Hayashida, M., Mabuchi, N., & Ogawa, K. (2019). Impacts of respiratory phase shifts on motion-tracking accuracy of the CyberKnife Synchrony™ Respiratory Tracking System. *Medical Physics*, 46(9), 3757–3766. <https://doi.org/10.1002/mp.13523>
- Balducci, M., Autorino, R., Chiesa, S., Mattiucci, G., Pompucci, A., Azario, L., D’Agostino, G. R., Ferro, M., Fiorentino, A., Fersino, S., Mazzarella, C., Colosimo, C., Frascino, V., Anile, C., & Valentini, V. (2015). Radiosurgery or Fractionated Stereotactic Radiotherapy plus Whole-brain Radiotherapy in Brain Oligometastases: A Long-term Analysis. *Anticancer research*, 35(5), 3055–3059.
- Baliga, S., Garg, M. K., Fox, J., Kalnicki, S., Lasala, P. A., Welch, M. R., Tomé, W. A., & Ohri, N. (2017). Fractionated stereotactic radiation therapy for brain metastases: a systematic review with tumour control probability modelling. *The British Journal of Radiology*, 90(1070), 20160666. <https://doi.org/10.1259/bjr.20160666>
- Batista, V., Gober, M., Moura, F., Webster, A., Oellers, M., Ramtohl, M., Kügele, M., Freislederer, P., Buschmann, M., Anastasi, G., Steiner, E., Al-Hallaq, H., & Lehmann, J. (2022). Surface guided radiation therapy: An international survey on current clinical practice. *Technical Innovations & Patient Support in Radiation Oncology*, 22, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.tipsro.2022.03.003>
- Betti, O. O., & Derechinsky, V. E. (1984). Hyperselective Encephalic Irradiation with Linear Accelerator. In *Advances in Stereotactic and Functional Neurosurgery* 6 (o. 385–390). Springer Vienna. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-8726-5_60
- Bush, A., Vallow, L., Ruiz-Garcia, H., Herchko, S., Reimer, R., Ko, S., May, B., Trifiletti, D. M., & Peterson, J. (2021). Mask-based immobilization in Gamma Knife stereotactic radiosurgery. *Journal of Clinical Neuroscience*, 83, 37–42. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.11.033>
- Chang, J. Y. (2017). *Principles and Practice of Image-Guided Radiation Therapy of Lung Cancer. History and future of IGRT in lung cancer*. CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781315143873>
- Chao, S. T., De Salles, A., Hayashi, M., Levivier, M., Ma, L., Martinez, R., Paddick, I., Régis, J., Ryu, S., Slotman, B. J., & Sahgal, A. (2018). Stereotactic Radiosurgery in the Management of Limited (1-4) Brain Metastases. *Neurosurgery*, 83(3), 345–353. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx522>

- Clark, G. M., Popple, R. A., Young, P. E., & Fiveash, J. B. (2010). Feasibility of Single-Isocenter Volumetric Modulated Arc Radiosurgery for Treatment of Multiple Brain Metastases. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*, 76(1), 296–302. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.05.029>
- Conti, A., & Tuleasca, C. (2021). Letter: The Zap-X Radiosurgical System in the Treatment of Intracranial Tumors: A Technical Case Report. *Neurosurgery*, 88(6), E577–E578. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyab080>
- Dawson, L. A., & Jaffray, D. A. (2007). Advances in Image-Guided Radiation Therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 25(8), 938–946. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.9515>
- de Boer, H. C. J., & Heijmen, B. J. M. (2007). eNAL: An Extension of the NAL Setup Correction Protocol for Effective Use of Weekly Follow-up Measurements. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*, 67(5), 1586–1595. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.11.050>
- Den, R. B., & Dicker, A. P. (2012). IMRT, IGRT, SBRT: Advances in Treatment Planning and Delivery of Radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*, 83(1), e3. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.11.077>
- Franzone, P., Fiorentino, A., Barra, S., Cante, D., Masini, L., Cazzulo, E., Todisco, L., Gabriele, P., Garibaldi, E., Merlotti, A., Redda, M. G. R., Alongi, F., & Corvò, R. (2016). Image-guided radiation therapy (IGRT): practical recommendations of Italian Association of Radiation Oncology (AIRO). *La radiologia medica*, 121(12), 958–965. <https://doi.org/10.1007/s11547-016-0674-x>
- Gregucci, F., Bonaparte, I., Surgo, A., Caliandro, M., Carbonara, R., Ciliberti, M. P., ... Fiorentino, A. (2021); Brain Linac-Based Radiation Therapy: "Test Drive" of New Immobilization Solution and Surface Guided Radiation Therapy; *J Pers Med*. 2021 Dec 12;11(12):1351. doi: 10.3390/jpm11121351.
- Haertl, P. M., Loeschel, R., Repp, N., Pohl, F., Koelbl, O., & Dobler, B. (2013). Frameless fractionated stereotactic radiation therapy of intracranial lesions: impact of cone beam CT based setup correction on dose distribution. *Radiation Oncology*, 8(1), 153. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-8-153>
- Ibrahim, A., Fortin, B., Bujold, A., Kaouam, N., Sylvestre, A., Boukaram C. (2021); Frameless Stereotactic Radiosurgery With Linear Accelerator (LINAC)-Based Technology for Brain Metastases: Outcomes Analysis in 141 Patients; *Cureus*. 2021 Jun 6;13(6):e15475. doi: 10.7759/cureus.15475.
- Jacob, J., Durand, T., Feuvret, L., Mazon, J.-J., Delattre, J.-Y., Hoang-Xuan, K., Psimaras, D., Douzane, H., Ribeiro, M., Capelle, L., Carpentier, A., Ricard, D., & Maingon, P. (2018). Cognitive impairment and morphological changes after radiation therapy in brain tumors: A review. *Radiotherapy and Oncology*, 128(2), 221–228. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.05.027>
- Kamath, R., Ryken, T. C., Meeks, S. L., Pennington, E. C., Ritchie, J., & Buatti, J. M. (2005). Initial clinical experience with frameless radiosurgery for patients with intracranial metastases. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*, 61(5), 1467–1472. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.08.021>

- Kenessey, I. (2018). Demographic shift disproportionately increases cancer burden in an aging nation: current and expected incidence and mortality in Hungary up to 2030. *Clinical Epidemiology, Volume 10*, 1865–1868. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S195330>
- Khuntia, D. (2015). Contemporary Review of the Management of Brain Metastasis with Radiation. *Advances in Neuroscience, 2015*, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2015/372856>
- Kocher, M., Wittig, A., Piroth, M. D., Treuer, H., Seegenschmiedt, H., Ruge, M., Grosu, A.-L., & Guckenberger, M. (2014). Stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases. *Strahlentherapie und Onkologie, 190*(6), 521–532. <https://doi.org/10.1007/s00066-014-0648-7>
- Kovács, Á. (2014). *Sugárterápia*. Medicina Könyvkiadó Zrt.
- Kovács, Á., & Simon, M. (2021). *A proton terápia alapvető fizikai, technikai aspektusai és alkalmazása a sugárterápiában*. Pécsi Tudományegyetem.
- Kovács, P. (2020). *Képzérezelt sugárterápia*. Pécsi Tudományegyetem.
- Kwon, A. K., DiBiase, S. J., Wang, B., Hughes, S. L., Milcarek, B., & Zhu, Y. (2009). Hypofractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of brain metastases. *Cancer, 115*(4), 890–898. <https://doi.org/10.1002/cncr.24082>
- Lamba, N., Muskens, I. S., DiRisio, A. C., Meijer, L., Briceno, V., Edrees, H., Aslam, B., Minhas, S., Verhoeff, J. J. C., Kleynen, C. E., Smith, T. R., Mekary, R. A., & Broekman, M. L. (2017). Stereotactic radiosurgery versus whole-brain radiotherapy after intracranial metastasis resection: a systematic review and meta-analysis. *Radiation Oncology, 12*(1), 106. <https://doi.org/10.1186/s13014-017-0840-x>
- Leksell, L. (1983). Stereotactic radiosurgery. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 46*(9), 797–803. <https://doi.org/10.1136/jnnp.46.9.797>
- Lin, X., & DeAngelis, L. M. (2015). Treatment of Brain Metastases. *Journal of Clinical Oncology, 33*(30), 3475–3484. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.60.9503>
- Lizarraga, K. J., Allen-Auerbach, M., Czernin, J., DeSalles, A. A. F., Yong, W. H., Phelps, M. E., & Chen, W. (2014). ¹⁸F-FDOPA PET for Differentiating Recurrent or Progressive Brain Metastatic Tumors from Late or Delayed Radiation Injury After Radiation Treatment. *Journal of Nuclear Medicine, 55*(1), 30–36. <https://doi.org/10.2967/jnumed.113.121418>
- Mackie, T. R., Balog, J., Ruchala, K., Shepard, D., Aldridge, S., Fitchard, E., Reckwerdt, P., Olivera, G., McNutt, T., & Mehta, M. (1999). Tomotherapy. *Seminars in Radiation Oncology, 9*(1), 108–117. [https://doi.org/10.1016/S1053-4296\(99\)80058-7](https://doi.org/10.1016/S1053-4296(99)80058-7)
- Marcrom, S. R., McDonald, A. M., Thompson, J. W., Popple, R. A., Riley, K. O., Markert, J. M., Willey, C. D., Bredel, M., & Fiveash, J. B. (2017). Fractionated stereotactic radiation therapy for intact brain metastases. *Advances in Radiation Oncology, 2*(4), 564–571. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2017.07.006>
- Mazzola, R., Corradini, S., Gregucci, F., Figlia, V., Fiorentino, A., & Alongi, F. (2019). Role of Radiosurgery/Stereotactic Radiotherapy in Oligometastatic Disease: Brain Oligometastases. *Frontiers in Oncology, 9*. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00206>

- McNair, H. A., Mangar, S. A., Coffey, J., Shoulders, B., Hansen, V. N., Norman, A., Staffurth, J., Sohaib, S. A., Warrington, A. P., & Dearnaley, D. P. (2006). A comparison of CT- and ultrasound-based imaging to localize the prostate for external beam radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*, 65(3), 678–687. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.01.022>
- Mehta, M. P., Tsao, M. N., Whelan, T. J., Morris, D. E., Hayman, J. A., Flickinger, J. C., Mills, M., Rogers, C. L., & Souhami, L. (2005). The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*, 63(1), 37–46. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.05.023>
- Mendel, J. T., Schroeder, S., Plitt, A., Patel, A., Joo, M., Stojadinovic, S., Dan, T., Timmerman, R., Patel, T. R., & Wardak, Z. (2021). Expanded Radiosurgery Capabilities Utilizing Gamma Knife Icon™. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.13998>
- Newhauser, W. D., & Zhang, R. (2015). The physics of proton therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 60(8), R155–R209. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/8/R155>
- Nielsen, M., Hansen, C. R., Brink, C., Bertelsen, A. S., Kristiansen, C., Stefan S, J., & Hansen, O. (2016). Efficient and accurate stereotactic radiotherapy using flattening filter free beams and HexaPOD robotic tables. *Journal of radiosurgery and SBRT*, 4(2), 153–161.
- OECD and European Observatory on Health Systems and Policies. (2022). *Magyarország: Egészségügyi országprofil 2021*. OECD. <https://doi.org/10.1787/bac593d6-hu>
- Oita, M., Takegawa, Y., Yagi, H., Ikushima, H., Osaki, K., Furutani, S., Sasaki, M., Tominaga, M., Nishimoto, Y., & Nishitani, H. (2006). [Quality control (QC) of CT on rail system (FOCAL Unit) with a micro-multi leaf collimator (mMLC) using new GafChromic film for stereotactic radiotherapy]. *Nihon Hoshasen Gijutsu Gakkai zasshi*, 62(5), 711–713. <https://doi.org/10.6009/jjrt.62.711>
- Papp, J. (2010). *Verifikációs lehetőségek a sugárterápiában*. Debreceni Egyetem.
- Papp, J., Simon, M., & Csiki, E. (2020). A tumor amplitúdóváltozás 4D CBCT alapú meghatározása a tüdőrák sztereotaxiás sugárkezelése során. *Egészség Akadémia*.
- Papp, J., Simon, M., Csiki, E., & Kovács, Á. (2022). CBCT Verification of SRT for Patients With Brain Metastases. *Frontiers in Oncology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.745140>
- Patchell, R. A. (2003). The management of brain metastases. *Cancer Treatment Reviews*, 29(6), 533–540. [https://doi.org/10.1016/S0305-7372\(03\)00105-1](https://doi.org/10.1016/S0305-7372(03)00105-1)
- Pinkham, M. B., Whitfield, G. A., & Brada, M. (2015). New Developments in Intracranial Stereotactic Radiotherapy for Metastases. *Clinical Oncology*, 27(5), 316–323. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2015.01.007>
- Shinde, A., Akhavan, D., Sedrak, M., Glaser, S., & Amini, A. (2019). Shifting paradigms: whole brain radiation therapy versus stereotactic radiosurgery for brain metastases. *CNS Oncology*, 8(1), CNS27. <https://doi.org/10.2217/cns-2018-0016>

- Simon, M., Papp, J., & Csiki, E. (2020). Kezelési margók meghatározása frakcionált agyi sztereotaxiás kezelések nem-invazív technikával való rögzítése során. *Egészség Akadémia*.
- Simon, M., Papp, J., Csiki, E., & Kovács, Á. (2022). Plan Quality Assessment of Fractionated Stereotactic Radiotherapy Treatment Plans in Patients With Brain Metastases. *Frontiers in Oncology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.846609>
- Soffietti, R., Abacioglu, U., Baumert, B., Combs, S. E., Kinhult, S., Kros, J. M., Marosi, C., Metellus, P., Radbruch, A., Villa Freixa, S. S., Brada, M., Carapella, C. M., Preusser, M., Le Rhun, E., Rudà, R., Tonn, J. C., Weber, D. C., & Weller, M. (2017). Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro-Oncology*, 19(2), 162–174. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now241>
- Steinke, M. F., & Bezak, E. (2008). Technological approaches to in-room CBCT imaging. *Australasian physical & engineering sciences in medicine*, 31(3), 167–179. <https://doi.org/10.1007/BF03179341>
- Tarnavski, N., Engelholm, S. A., & Af Rosenschold, P. M. (2016). Fast intra-fractional image-guidance with 6D positioning correction reduces delivery uncertainty for stereotactic radiosurgery and radiotherapy. *Journal of radiosurgery and SBRT*, 4(1), 15–20.
- Vulpe, H., Save, A. V, Xu, Y., Elliston, C. D., Garrett, M. D., Wu, C.-C., Cheng, S. K., Jani, A. H., Bruce, J. N., McKhann, G. M., Wang, T. J. C., & Sisti, M. B. (2020). Frameless Stereotactic Radiosurgery on the Gamma Knife Icon: Early Experience From 100 Patients. *Neurosurgery*, 86(4), 509–516. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyz227>
- Wong, J. W., Schilling, P. J., Speer, T. W., Kong, F.-M., Wang, J., Hricak, H., Akin, O., Vargas, A., Salanitro, P. R., Salanitro, P. R., Salanitro, P. R., Limbergen, E., Knowlton, C. A., Mackay, M. K., Troicki, F. T., Poli, J., Troicki, F. T., Poli, J., Troicki, F. T., ... Dragun, A. E. (2013). Electronic Portal Imaging Devices (EPID). In *Encyclopedia of Radiation Oncology* (o. 207–213). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-540-85516-3_33

8. A témával kapcsolatos saját közlemények

Folyóiratban megjelent közlemények

Judit Papp, Mihály Simon, Emese Csiki, Árpád Kovács
CBCT verification of SRT for patients with brain metastases
Frontiers in Oncology, section Radiation Oncology, 2022. **IF:6,244**
Front. Oncol., 19 January 2022 | <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.745140>

Mihály Simon, **Judit Papp**, Emese Csiki, Árpád Kovács
Plan quality assessment of Fractionated Stereotactic Radiotherapy treatment plans in patients with brain metastases
Frontiers in Oncology, section Radiation Oncology, 2022. **IF:6,244**
Front. Oncol., 08 March 2022 | <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.846609>

Papp Judit, Simon Mihály, Csiki Emese
A tumor amplitúdóváltozás 4D CBCT alapú meghatározása a tüdőrák sztereotaxiás sugárkezelése során
Egészség Akadémia, 2020.

Simon Mihály, **Papp Judit**, Csiki Emese
Kezelési margók meghatározása frakcionált agyi sztereotaxiás kezelések nem-invazív technikával való rögzítése során
Egészség Akadémia, 2020.

Konferencia előadások, poszterek

Judit Papp, M. Simon, E. Csiki, Á. Kovács
Cone-beam CT verification of mask based immobilization of stereotactic radiotherapy treatments
Copenhagen, Denmark, 6- 10 May 2022, ESTRO 41 Conference

Judit Papp, M. Simon, E. Csiki, E. Á. Kovács
Manufactured 3D imaging treatment table for image-guided brachytherapy
Vienna, Austria, 3- 7 April 2020, ESTRO 39 Conference

Judit Papp, M. Simon, E. Csiki, E. Csobán, A. Molnár, P. Árkosy, Á. Kovács
4D CBCT based determination of tumor amplitude variation in lung cancer SBRT
Milan, Italy, 26- 30 April 2019, ESTRO 38 Conference

Csobán Eszter, Molnár Anett, Simon Mihály, **Papp Judit**, Jánváry Zsolt Levente, Horváth Zsolt
HexaPod™ evo RT rendszer használata a Sugárterápián
Debrecen, 2017. november 16-18. Magyar Onkológusok Társasága XXXII. Kongresszusa

Balogh Zoltán, Géhlné Kaulák Ágota, Derján Brigitta, **Papp Judit**, Simon Mihály
Az extrakraniális sztereotaxiás sugárkezelés előkészítése a CT-szimulátorban
Győr, 2017. május 18-20. Magyar Sugárterápiás Társaság XIII. Kongresszusa

Szilágyi Csaba, Mihály E., **Papp J.**, Simon M., Jánváry L.
A tüdő sztereotaxiás sugárkezelése klinikánkon
Győr, 2017. május 18-20. Magyar Sugárterápiás Társaság XIII. Kongresszusa

9. Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani a PTE ETK Doktori Iskolájának, Prof. Dr. Bódis József Doktori Iskola vezetőjének, hogy lehetővé tették tudományos munkám elkészítését.

Köszönetemet fejezem ki Prof. Dr. Kovács Árpád témavezetőm, klinikaigazgatóm, közvetlen felettesemnek, aki munkámhoz minden téren, minden segítséget megadott, javaslataival támogatott.

Külön köszönöm Simon Mihálynak, klinikánk vezető fizikusának, hogy munkámban, a publikációk elkészítésében, szakmai kérdésekben minden körülmények között segítséget nyújtott, támogatására mindig számíthattam.

Köszönöm a Debreceni Egyetem KK Onkoradiológiai Klinika munkatársainak, hogy tudományos munkámhoz segítséget nyújtottak.

7. sz. melléklet

**DOKTORI ÉRTEKEZÉS BENYÚJTÁSA ÉS NYILATKOZAT A DOLGOZAT
EREDETISÉGÉRŐL**

Alulírott

név: Papp Judit

születési név: Papp Judit

anyja neve: Jámbor Judit

születési hely, idő: Debrecen, 1971.02.16.

Cone-beam CT-vel végzett verifikáció jelentősége a sztereotaxiás sugárkezelésben részesített agyi metasztázisos betegeknél című doktori értekezésemet a mai napon benyújtom a


PTE ETK Egészségtudományi Doktori Iskola
Onkológia-Egészségtudomány Programjához/témacsoportjához
Témavezető neve: Prof. Dr. Kovács Árpád

Egyúttal nyilatkozom, hogy jelen eljárás során benyújtott doktori értekezésemet

- korábban más doktori iskolába (sem hazai, sem külföldi egyetemen) nem nyújtottam be,
- fokozatszerzési eljárásra jelentkezésemet két éven belül nem utasították el,
- az elmúlt két esztendőben nem volt sikertelen doktori eljárásom,
- öt éven belül doktori fokozatom visszavonására nem került sor,
- értekezésem önálló munka, más szellemi alkotását sajátomként nem mutattam be, az irodalmi hivatkozások egyértelműek és teljeseek, az értekezés elkészítésénél hamis vagy hamisított adatokat nem használtam.

Továbbá nyilatkozom, hogy hozzájárulok a doktori értekezésem DOI azonosító igényléséhez.

Dátum: 2023.05.15.

.....

.....
doktorvárományos aláírása

.....

.....
témavezető aláírása

.....
társtémavezető aláírása