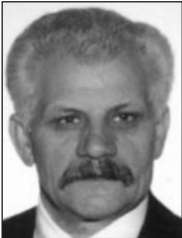




# Korszerű sugárterápia: teleterápia

Dr. Fodor János, Dr. Major Tibor, Dr. Kásler Miklós

Országos Onkológiai Intézet, Budapest



terápiás röntgen-készülékkel. A modern sugárterápia kezdetét a Cobalt-60 teleterápia, és a nagyenergiájú gyorsító (1. ábra) bevezetésétől számítjuk (1950-es

meg + mikroszkópos terjedés az ép szövetekben), az egészséges szövetek lehető legnagyobb kímélése mellett. Ideális esetben a tervezett dóziseloszlás tökéletesen illeszkedik a daganatterjedés határaihoz (konformálás) és a nagy dózis elkerüli a környező normális szöveteket.

## Rövidítések

- 2D:** két dimenzió
- 3D:** három dimenzió
- 4D:** négy dimenzió
- CRT:** konformális sugárterápia
- CT:** számítógépes tomográfia
- CTV:** klinikai céltérfogat
- EPID:** elektronikus mezőellenőrző rendszer
- GTV:** tömeges daganat térfogat
- IGRT:** képalkotás-vezérelt sugárterápia
- IMRT:** intenzitásmodulált sugárterápia
- IORT:** intraoperatív sugárterápia
- IV:** besugárzott térfogat
- MRI:** mágneses rezonancia képalkotás
- PET:** pozitron-emissziós tomográfia
- PTV:** tervezési céltérfogat
- TV:** kezelt térfogat

## Bevezetés

A sugárterápia ionizáló sugárzást használ egyedül, vagy más módszerekkel kombináltan a daganatos betegségek gyógyítására. A teleterápiás (távolbesugárzó) készülékeket az előállított sugárzás fajtája és áthatolóképessége szerint osztályozzuk: kilovoltos-, izotópos-, neutron-, megavoltos foton- és elektronbesugárzók és iongyorsítók. Roentgen 1895-ben fedezte fel a röntgensugárzást. A röntgensugár biológiai hatását azonnal felismerték, és már 1896-ban kezelték emlőrákos beteget kilovoltos tele-

teremtette a minőségi individuális besugárzástervezés anatómiai alapját. A fejlett számítógépes programok segítségével a dózis (szövetekben elnyelt sugárenergia) nagy pontossággal tervezhető és a dóziseloszlás három dimenzióban megjeleníthető. A technikai biztonságot jelentősen növelte a korszerű in vivo dozimetria és az összes kezelési paraméter számítógép-kontrolált felülvizsgálata (verifikáció). Ma már a tervezett dózist az egészséges szövetek súlyos károsodása nélkül szolgáltatjuk ki. Az utóbbi évtizedek klinikai vizsgálataiból megismertük azt is, hogyan kombinálhatjuk a sugárkezelést legsikeresebben más gyógyító eljárásokkal, elsősorban műtéttel és kemoterápiával.

## A korszerű sugárkezelés célja és módszerei

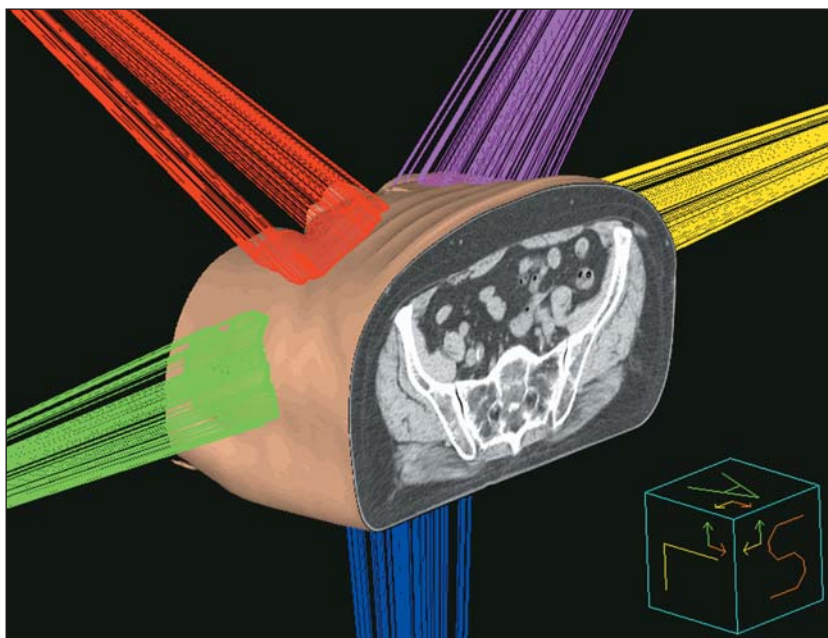
A daganat akkor kezelhető sikeresen besugárzással, ha a kiindulási anatómiai helyhez, legfeljebb a hozzátartozó nyirokrégiókhoz kötött, és távoli áttétet még nem adott. A daganatos betegek kb. 65%-ánál a kezdeti diagnózis idején még nincs klinikailag kimutatható áttét. A lakossági szűrővizsgálatok kiterjesztésével ez az arány jelentősen javulhat a jövőben. A modern sugárterápia célja a klón-képzésre (szaporodásra) alkalmas daganatsejtek minél teljesebb elpusztítása a céltérfogatban (daganattö-

## Sugárkezelés tervezése

Az előbb említett ideális állapot a teleterápiában csak közelíthető, mert a sugárnyalábok a daganatig normális szerveken-szöveteken haladnak át. A tervezés célja, hogy a dóziseloszlás optimális legyen, és minimálisan terhelje a környező normális szöveteket. A tervezés az 1960-as években még méréssel meghatározott dóziszgörbék kézi összegzésével történt. A módszer lassú és pontatlan volt. A digitális számítógépek használatával az egyes sugármezők összegzéséből kapott dóziseloszlás kiszámítása ma már gyors és pontos. A számítógépes tervezésben rejlő lehetőségek teljes kihasználását a digitális képalkotás (CT, MRI, PET-CT) feltalálása tette lehetővé. Metszetkép-alkotó eljárásokkal tetszőleges vékonyságú szeletek készíthetők a sugárnyalábok útjába eső szervekről-szövetekről. Az így nyert adatok elektronikusan a tervezőrendszerhez továbbíthatók, és számítógépes program segítségével a céltérfogat és kritikus szervek rekonstruálhatók. A sugárbelépési kapuk virtuális szimulálásával (2. ábra) a dózisszámítás és tervezés minden egyes szelvényben elvégezhető (2D-s tervezés), illetve számítógépes program segítségével a teljes szöveti térfogat rekonstruálható. A sugárzás és a szövetek közötti kölcsönhatás figyelembe vételével és különböző dózisszámoló algoritmusok alkalmazásával a szervekben kialakuló 3D-s dóziseloszlás nagy pontossággal meghatározható. A tervek kiér-



**1. ábra.** Korszerű lineáris gyorsító 6 és 18 MV foton, ill. 6-21 MeV energiájú elektron-sugarak előállításához.



**2. ábra.** Sugármezők virtuális szimulálása (számítógépes programmal készített mező-elrendezési terv) prosztatatarák 3D-s konformális kezeléséhez. Az irreguláris mezők kialakítása „multileaf” kollimátorral történt.

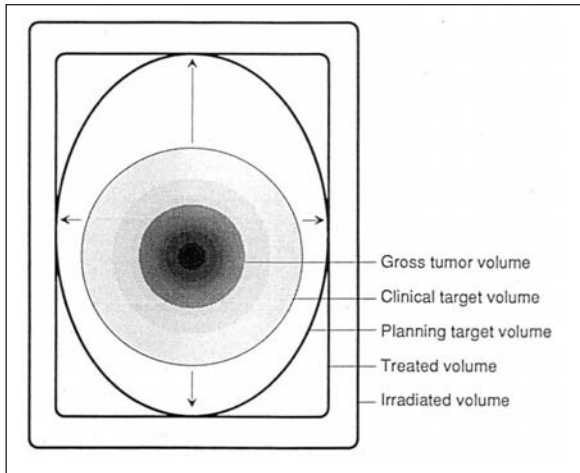
tékeléséhez a daganat és a körvonalazott normális szövetek dózistér fogat hisztogramjai megszerkeszthetők, melyekkel kvantitatívan jellemezhető a szervek dózisterhelése (3D-s tervezés). A virtuálisan szimulált sugárbelépési kapuk felhe-

lyezésének pontosságát a gyorsító alatt azonnal ellenőrizhetjük verifikációs röntgen film, újabban digitális mezőkép (EPID, electronic portal imaging device) segítségével. Az utóbbi évek eredménye az ún. inverz tervezés bevezetése is.

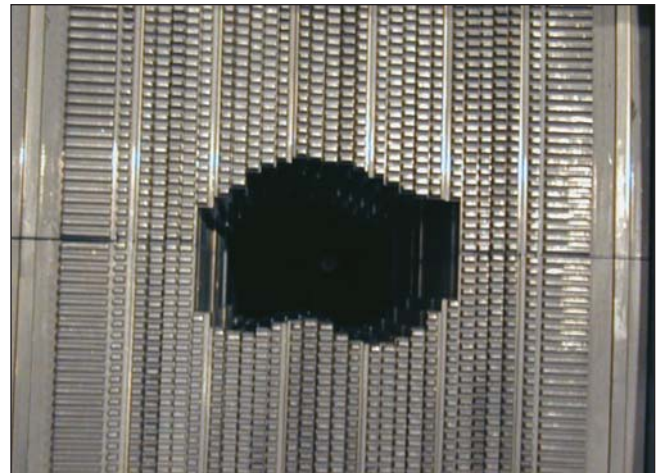
Az ehhez kifejlesztett program nagyteljesítményű számítógép segítségével automatikusan optimalizálja a besugárzási mezők sugárintenzitását. Ehhez a körberajzolt kritikus szervek maximális terhelhetőségét (dózis limit) és a daganatban kiszolgáltatandó dózist előre meg kell adni a besugárzási terv elkészítéséhez (1).

### **3D-s konformális sugárterápia (3D-CRT)**

A módszer bevezetését a CT, számítógépes hardverek és szoftverek fejlesztése tette lehetővé az 1990-es években (2). Külső besugárzáskor (teleterápia) a tökéletes konformitás elérése gyakorlatilag lehetetlen, mivel a testfelszínen áthatoló sugárnyalábok útjába eső normális szövetekben is van dóziselnyelődés. Továbbá, a normális szövetek és a daganatterjedés határát pontosan nem tudjuk meghatározni, ezért a biztonságos kezeléshez a céltér fogat a környező daganatmentes szövetek egy részét (biztonsági zóna) is magában foglalja. Cél az ideális dóziseloszlás lehető legpontosabb megközelítése. A 3D-CRT bevezetése a céltér fogatok pontosabb definiálását is szükségessé tette (3): makroszkópos daganatter fogat (GTV), klinikai céltér fogat (CTV) a mikroszkópos daganatterjedés zónái, tervezett céltér fogat (PTV) a szervek mozgásából és a mezőfelhelyezések bizonytalanságából adódó hibák kiküszöbölésére, kezelt térfogat (TV), besugárzott térfogat (IV). A térfogatok sematikusán a 3. ábra szemlélteti. Ideális esetben a kezelt térfogat a tervezett térfogattal megegyezik. A konformális besugárzási módszer előnye a korai és késői sugárterápiás mellékhatások csökkentésében egyértelmű, de a pár éves klinikai tapasztalat szerint eredményes a lokális daganatkontroll javításában is, elsősorban prosztata és fej-nyak rákban szenvedő betegeknél (4). A daganat anatómiai kiterjedéséhez konformált sugárkezelés mellett az új képalkotó eljárások (PET, pozitron emission tomography; SPECT, single photon



**3. ábra.** A céltérfogatok definiálása és sematikus ábrázolása az „ICRU Report 50” alapján: Gross tumor volume, tömeges daganat térfogat; Clinical target volume, klinikai céltérfogat; Planning target volume, tervezési céltérfogat; Treated volume, kezelt térfogat; Irradiated volume, besugárzott térfogat.



**4. ábra.** Multileaf (sokszetetes) kollimátor: a sugárnyaláb tetszőleges alakítása (irreguláris mezők képzése) a daganat alakjának megfelelően

emission computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging; MRI spektroszkópia) segítségével biológiai-anyagcseréhez tartozó információkat is nyerhetünk a daganatról: a daganatban területenként változó biológiai aktivitás (osztódó daganatsejtek tömege) és az ép szövetekben való terjedés pontosabb meghatározása. Ezért a fizikailag konformális (daganat térbeni kiterjedése) kezelés mellett lehetőség van biológiailag konformális (daganatsejtek biológiai aktivitása szerinti) sugárkezelés végzésére is. A klinikai gyakorlatban a biológiai konformitás a céltérfogat nem homogén, hanem a daganatterhelésnek megfelelő eltérő dózissal történő kezelését jelenti (ultrakonformitás).

### **Intenzitás modulált sugárkezelés (IMRT)**

Nyílt sugármezőben a sugárzás intenzitása állandó. A sugármező alakjának formálása fém blokkokkal és a dózisintenzitás egy irányban történő egyenletes modulálása fém ékekkel – a kritikus szervek védelme és a dóziseloszlás javítása miatt – már régóta klinikai gyakorlat. Ezt nevezzük egyszerű dózisintenzitás modulálásnak. A „multileaf” kollimátor (4. ábra) alkalma-

zása lehetővé tette tetszőleges alakú és számú, valamint különböző beesési szögű sugármező individuális formálását az optimális dóziseloszlás eléréséhez (5. ábra). A több mező formálása helyett a „multileaf” kollimátor folyamatos mozgásával és a sugárnyaláb beesési szögének változtatásával is optimalizálható a dóziseloszlás (dinamikus IMRT). IMRT-vel ultrakonformitás érhető el, nevezetesen egy időben több térfogat kezelhető eltérő dózissal, és a dózis a normális és daganatszövet határán meredeken változik. A kezeléshez szükséges hardver, szoftver és inverz tervezési program kifejlesztése után a klinikai gyakorlatban a módszert elsőként a Memorial Sloan-Kettering Cancer Centerben vezették be 1995-ben (5). Az USA-ban az IMRT Collaborative Working Group 2001-ben foglalta össze az új kezelési módszer jelenlegi helyzetét a gyakorló sugárterapeuták számára, és javasolta a nagy dózisú vs. hagyományos dózisú kezelésekre összehasonlító vizsgálatát agy, fej és nyak, tüdő, emlő, hasnyálmirigy, prosztata és nőgyógyászati malignus daganatoknál. Az USA-ban a sugárterápiás osztályok kb. 5%-a már használja a módszert a klinikai gyakorlatban, és kb. 20%-a a berendezés birtoká-

ban a betanulás fázisában tart (6). A módszer néhány intézetben, hazánkban is bevezetés alatt áll. Speciális készüléket is kifejlesztettek IMRT-s kezelésekhöz (Tomoterápiás besugárzó készülék), mely egy 6 MV-s lineáris gyorsítóval spirális üzemmódban szeletenként végzi a besugárzást.

### **Képpalkotással vezérelt sugárterápia, IGRT**

A 3D konformális és intenzitás modulált sugárterápia lehetővé teszi a legelőnyösebb dóziseloszlás kialakítását és dózis kiszolgáltatást. Az egyes kezelések között a szervek helyzete változik (frakciók közötti beállítási hiba, setup error) és a kezelés alatt is elmozdulnak a szervek (szívműködés, légzés, bélmozgás stb.). A beállítási és szerv elmozdulási pontatlanságok kiküszöbölését szolgálja az IGRT, melynek lényege, hogy közvetlenül a kezelés előtt végzett képpalkotással meggyőződünk a céltérfogat pontos térbeli elhelyezkedéséről. Ezt követően a betegpozicionálás korrigálásával a besugárzás pontosabban végezhető el. Ennek következménye a kisebb biztonsági zóna alkalmazása, mely csökkenti a komplikációk valószínűségét, valamint nagyobb dózisos alkalmazása



**5. ábra.** IMRT-vel kialakított konformális dóziseloszlás fej-nyaki daganatnál. A szabad szemmel is látható daganatban a dózis 70 Gy, a mikroszkopikus daganatterjedés zónájában 50 Gy. A gerincvelő terhelése kisebb mint 25 Gy.

(dóziseszkaláció), mely a lokális kontroll növeléséhez vezet. A céltérfogatok megjelenítésére a kezelés előtt, alatt és közvetlenül utána (folyamatos verifikálás) – többféle technika létezik (7, 8):

- a gyorsítóval egybe szerelt kilovoltos vagy megavoltos ún. „cone-beam” CT (6. ábra)
- a gyorsítóval egy szobába telepített CT (Primatom, Siemens)
- 2D-s vagy 3D-s ultrahang képalkotás, melyet a lineáris gyorsító helyiségében végeznek el a beteg a kezelés előtt (BAT rendszer, NOMOS)
- két egymásra merőleges irányú röntgenfelvételen alapuló verifikálás, melyhez röntgenárnyékot adó markereket kell elhelyezni a céltérfogatban (BrainLAB, Accuray).

A Tomoterápiás készüléket már IGRT használatára tervezték, ezért beleépítettek egy CT készüléket is, mely lehetővé teszi a gyors képalkotást és verifikálást. Az IGRT alkalmazása lehetővé teszi az ún. adaptív sugárterápiát, melynek során a kezelés alatt a dózis kiszolgáltatást módosítani lehet a daganat méretének vagy a beteg súlyának a változása, ill. a hypoxia növekedése miatt.

Mellkasi besugárzáskor a légzés miatti szervemozdulás figyelembe



**6. ábra.** IGRT-re alkalmas lineáris gyorsító: a CT képalkotást a gyorsítóra szerelt kV-os röntgenkészülék végzi.

vételére dolgozták ki a légzésvezérelt sugárterápiát. Ennek is több módszere van, de a lényege az, hogy a légzési ciklus függvényében történik a képalkotás (4D képalkotás) és a besugárzás is. Ezzel a módszerrel jelentős mértékben csökkenthető a daganat körüli biztonsági zóna.

### Hadronterápia

Hadronterápia a daganat nehéz részecskékkel (proton, neutron, pion, szénion stb.) való kezelését jelenti (9). Ezeket a nagyenergiájú részecskéket nehézion gyorsítóknak állítják elő. A magas lineáris energia átadás miatt nagy a biológiai hatékonysága, és a hagyományos sugárkezelésre érzéketlen vagy kevésbé érzékeny daganatok is eredményesen kezelhetők, az ép szövetek maximális kímélése mellett (energia átadás a részecske útjának a végén, a daganatban történik). Eddig kb. 35 000 beteget kezeltek protonnal és 1 600-at szénionnal. Az USA-ban 5 és Japánban 4 részecskegyorsító centrum működik. Európában több helyen is van protongyorsító, és tervben van nehézion gyorsító telepítése is. Egy új centrum építését tervezik hazánkhoz közel (10), Bécsújhelyen (MedAustron, magyar részvétellel). A hadronterápiát számos daganat-

típus gyógyításánál alkalmazzák: tüdő, fej-nyak, májrák, agyalapi porcdaganat, festékes daganat, stb. Az optimális részecske megválasztásához és az indikációk pontosabb meghatározásához még további klinikai vizsgálatok szükségesek.

### Sugársebészet

A módszer egyszeri nagydózis leadását jelenti nem nagy kiterjedésű (<4 cm) elváltozásokra sztereotaxiás lokalizáció segítségével (7. ábra). Az 1950-es évek végétől kezdték a Gamma Kést használni, majd gyakorivá vált a lineáris gyorsítóból nyert fotonugár alkalmazása sztereotaxiás keret segítségével (11). Az utóbbi évek fejlődését a „micro-multileaf” kollimátor bevezetése jelenti, melynek fémből készült levelei 3 mm felbontású irreguláris mezőalak kialakítását teszi lehetővé. Az agyi sztereotaxiás sugárkezelés alkalmazásának leggyakoribb területei: arteriovenosus malformatio, agyi áttétek, malignus gliomák, meningeomák, valamint néhány funkcionális rendellenesség (Parkinson betegség, trigeminus neuralgia, epilepszia). Az utóbbi évek fejlesztése a Cyberknife, mely egy robotkarra szerelt 6 MV-s lineáris gyorsító (8. ábra). Ezzel a készülékkel a test bármely részén levő daganat nagy pontos-



sággal konformálisan besugározható, és frakcionált kezelések is végezhetőek vele.

### **Intraoperatív sugárterápia (IORT)**

A műtét alatti sugárkezelés gondolata nem új, már 1905-ben kezeltek beteget röntgensugárral az operáció alatt. Műtét során a daganatszövet a normális szövetektől izolálható, és a daganatra egyszeri nagydózis adható le. Orthovoltos röntgensugárral ma is végeznek besugárzásokat, de a kis energia miatt csak kis szövetmélységre juttatható el a megfelelő dózis. Előrelépést az 1990-es években erre a célra kifejlesztett hordozható lineáris gyorsító jelentette, mellyel nagyenergiájú elektronbesugárzás végezhető.

### **Szimultán (konkomitáns) radiokemoterápia**

Célja a lokális daganatkontroll és a betegségmentes túlélés javítása, elsősorban a kevésbé sugárérzékeny daganatoknál. A sugár és kemoterápia egyidejű adásától hosszú évtizedekig tartózkodtak, mivel mind a két kezelésnek van toxikus hatása. A kemoterápia a citotoxikus hatás mellett a daganat sugárérzékenységét fokozhatja (DNS károsodások kijavításának gátlása, sejt szinkronizálás, a daganat megkisebbitése által a hypoxia csökkentése). A hatás a primer tumorban (sugárterápiás céltérfogatban) lehet additív vagy szupraadditív (a hatás nagyobb, mint a két kezelés összegzése). Laboratóriumi és klinikai vizsgálatok eredményei bizonyítják, hogy a szimultán adagolás biztosítja a legjobb eredményt a lokális kontroll és túlélés vonatkozásában. Az utóbbi évek klinikai vizsgálatai alapján a sikeres kezelés feltételei a következők: a szernek egyedül is legyen sejtpusztító hatása, toxikus hatása ne legyen jelentős a sugárterápiás céltérfogatba eső normális kritikus szervekre, toxikus hatás miatt ne kelljen a sugárkezelést megszakítani, szignifikáns hatása legyen a távoli mikro-

metasztázisokra (12). Leggyakoribb alkalmazási terület: fej-nyak, nyelőcső, tüdő, végbél, cervix rák és gyermekkori szolid daganatok.

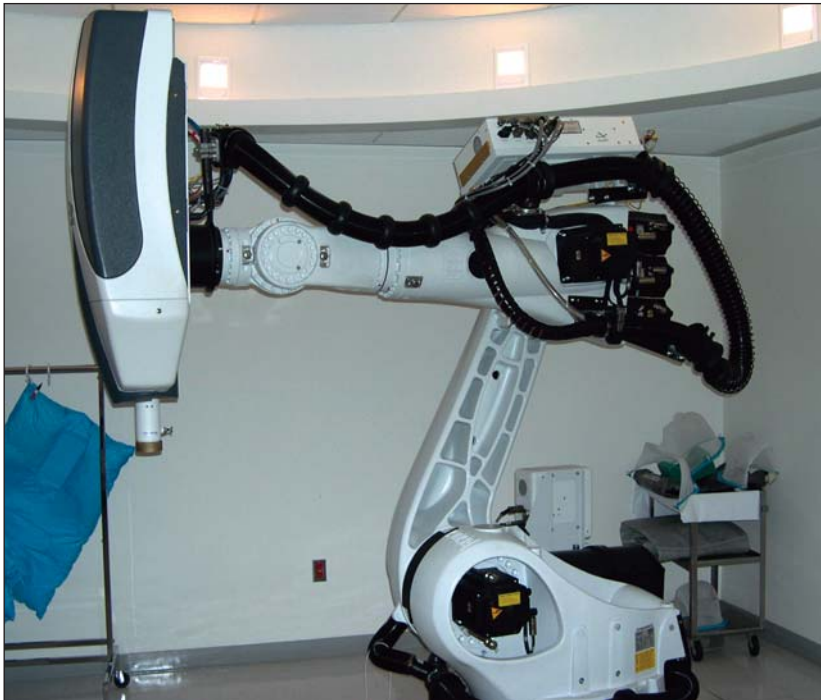
### **Sugárterápia és tudományos bizonyítékokra (evidencia) alapozott kezelés**

Az 1990-es évektől a gyógyításnak új paradigmája van, az evidenciákra alapozott döntéshozatal. Magasabb szintű evidenciát kontrollált klinikai vizsgálatok eredményeiből nyerhetünk. Az 1990-es évektől

számos, a sugárterápiával kapcsolatos kontrollós klinikai vizsgálat eredményét ismerhettük meg. Az eredmények bizonyítják, hogy a sugárkezelés nemcsak a lokoregionális daganatkontroll biztosításában hatékony, hanem a lokoregionális recidívák megelőzése által a túlélést is javítja. Klinikai vizsgálatok eredménye szerint a műtét után visszamaradt daganat sejtek, a sugárkezelés elmaradásakor távoli áttétek forrásai lehetnek (ú.n. másodlagos szóródás) többek között prosztatata, fej-nyak, emlő, rectum, cervix, endometrium, tüdőrákban és lágyszövet-szarkómában



**7. ábra.** Sztereotaxiás besugárzás lineáris gyorsítóval. A beteg fején a sztereotaxiás keret a pontos lokalizálást és besugárzást teszi lehetővé kis méretű kóros elváltozások kezelésénél.



8. ábra. Cyberknife: robotkarra szerelt lineáris gyorsító. A robotkar biztosítja a pontos célzást és a dóziseloszlás konformitását (sokmezős pontbesugárzás).

(13). Korszerű sugár vagy radioke-moterápiával a csonkoló műtétek gyakran elkerülhetők (nyelv, gége, hypopharynx, hólyag, rectum, anus rák, lágyrész sarcoma). A randomizált vizsgálatok eredményei támogatják az előbbieken tárgyalt hatékonyabb sugárterápiás módszerek bevezetését a klinikai gyakorlatba, valamint újabb tanulmányok indítását (új evidenciák nyérése) a terápiás javallat pontosabb megállapítására.

## Összefoglalás

A számítógépes hardver- és szoftverfejlesztésekben, valamint az új képalkotó eljárásokban rejlő lehetőségek kihasználásával a korszerű sugárkezelés ma már 3D-s konformális és intenzitás modulált. PET-CT-vel biológiai információ is nyerhető a daganatról és a tumor terjedése az ép szövetek felé pontosabban meghatározható (biológiaiailag 3D kezelés). Az IGRT a daganatos céltér fogat és ép szervek folyamatos verifikálását (megfigyelését) is biztosítja. Így a daganatos

szöveti térfogat nagyobb dózissal kezelhető, jelentős mellékhatások nélkül. A sugárkezelés a lokális-regionális recidívák megelőzésével a távoli áttétmentes túlélést is képes javítani. A csonkoló műtét gyakran elkerülhető, ha kemoterápiával kombináljuk a besugárzást. A sugárterápia a harmadik évezredben is jelentős módszere a rosszindulatú daganatok kombinált kezelésének. Randomizált klinikai vizsgálatok eredményei támogatják az új sugárterápiás módszerek bevezetését a klinikai gyakorlatba.

## Irodalom

1. Webb S. The physical basis of IMRT and inverse planning. Br. J. Cancer 2003; 76: 678-689.
2. Austin-Seymour M., Kalet I., McDonald J. Three dimensional planning target volumes: a model and a software tool. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1995; 33: 1073-1080.
3. Monti A.F., Ostinelli A., Frigerio M. et al. An ICRU 50 radiotherapy treatment chart. Radiother. Oncol. 1995; 35: 145-150.

4. Bucci M.K., Bevan A., Roach M 3rd. Advances in radiation therapy: conventional to 3D, to IMRT, to 4D, and beyond. CA Cancer J. Clin. 2005; 55: 117-134.
5. Ling C.C., Burman C., Chui C.S., et al. Conformal radiation treatment of prostate cancer using inversely-planned intensity-modulated photon beams produced with dynamic multi-leaf collimation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1996; 35: 721-730.
6. IMRT Collaborative Working Group. Intensity-modulated radiotherapy: current status and issues of interest. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2001; 51: 880-914.
7. Mackie T.R., Kapatoes J., Ruchala K. et al. Image guidance for precise conformal radiotherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2003; 56: 89-105.
8. Xing L., Thorndyke B., Schreiber E. et al. Overview of image-guided radiation therapy. Med. Dosim. 2006; 31: 91-112.
9. Wambersie A., Auberger T., Gahbauer R.A. et al. A challenge for high-precision radiation therapy: the case for hadrons. Strahlenther. Onkol. 1999; 175 Suppl. 2: 122-128.
10. Mayer R., Mock U., Jager R. et al. Epidemiological aspects of hadron therapy: a prospective nationwide study of the Austrian project MedAustron and the Austrian Society of Radiooncology. Radiother. Oncol. 2004; 73 Suppl. 2: S24-28.
11. Kontra G., Fedorcsák I., Bajscay A. Improvement of the first cerebral stereotactic radiosurgery system of Hungary. Magy. Onkol. 2005, 49: 229-233.
12. Choy H., Kim D.W. Chemotherapy and irradiation interaction. Semin. Oncol. 2003; 30 (suppl. 9): 3-10.
13. Leibel S.A., Ling C.C., Kutcher G.J. et al. The biological basis for conformal three-dimensional radiation therapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1991; 21: 805-811.

Levelezési cím:

**Dr. Fodor János**  
egyetemi tanár

Országos Onkológiai Intézet,  
Sugárterápiás Osztály  
1122 Budapest, Ráth György u. 7-9

Tel: 224-8690

Fax: 224-8680

E-mail: fodor@oncol.hu