### 2. A BETEGEK ÉS A FELDOLGOZÁS MÓDSZEREI

Értekezésemet 1975-2007 között végzett műtéteimre és a betegek éveken (évtizedeken) át tartó klinikai és legalább 3 alkalommal végzett CT/MR, ritkábban CT/MR/PET képfúzióval történő és esetenkénti patológiai kontrollálására alapoztam, melyeket a 3. táblázatban foglaltam össze. A megjelent közleményekben szereplő időszakok után, az agydaganatok képfúzióval vezérelt brachyterápiás kezelését továbbra is alkalmaztam és fejlesztettem, ezért az egyes fejezetekben közölt betegszámok eltérnek a 3. táblázat adataitól.

Sugárforrás	Daganat típus	Műtét-	Beteg-
		szám	szám
<sup>90</sup> Y kolloid oldat	Cisztás craniopharyngeoma	94	66
<sup>90</sup> Y kolloid oldat	Cisztás glioma	21	21
<sup>125</sup> I rudacskák katéterben	Gliomák és egyéb tumorok	91	73
<sup>125</sup> I rudacskák katéterben	Szolid craniopharyngeoma	8	8
<sup>192</sup> Ir HDR AL	Glioblastoma multiforme és cc.metast.	31	29
LINAC*	vegyes	31	29
Összesen		276	226

3. táblázat. 2006. december 31.-ig végzett brachyterápiás műtéteink

\*Nem brachyterápiás műtét

# 2.1. és 2.1.1. Craniopharyngeomás ciszták <sup>90</sup>Y kolloiddal történő intracavitalis besugárzásának módszere

Az <sup>90</sup>Y béta sugárzó, 64 óra felezési idejű radioizotóp szilikát vagy citrát kolloid oldat. Terápiás hatását a <sup>90</sup>Y radionuklidból kilépő, 2, 2 MeV energiájú béta-részecskék fejtik ki. Ezek a szövetekben átlagosan 3,6 mm távolságon belül elnyelődnek, és energiájuk vizsgálataink szerint a craniopharyngeomás cisztákban a ciszta fal radionekrózisát és sugárfibrózisát hozzák létre. Szeifert, Julow 1990 (4 a,b)

2005-ig 66 betegen 94 alkalommal töltöttünk fel craniopharyngeomás cisztákat <sup>90</sup>Y szilikát kolloid oldattal. 60 beteg 73 műtétjének adatait tudtuk feldolgozni. A betegek fontosabb adatait a 4. táblázatban foglaltam össze. (A disszertációban más szempontból elemzett esetek száma ettől több helyen eltér!) A műtéteket 1990-ig az Országos Idegsebészeti Tudományos Intézetben, 1991-től a Szt. János Kórház Idegsebészeti Osztályán végeztük.

Beteg szám 60	No	%
Férfi	33	55
Ŋő	27	45
Átlag életkor (év)	27,7	
Min. / Max. (év)	2,9-67,5	
Felnőtt (>16 év)	47	78.3
Gyermek (<16 év)	13	21.6
Kezdeti tünetek		
Fejfájás	6	10
Látászavar	28	46,6
Fáradékonyság	2	3,3
Hányinger, hányás	2	3,3
Emlékezet zavar	5	8,3
Amenorrhea	3	5
Elhízás	5	8,3
Törpenövés	5	8,3
Psychés zavar	2	3,3
Epilepsziás roham	1	1,6
Nincs adat	1	1,6

#### 4. táblázat. <sup>90</sup>Y szilikát intracavitalis besugárzásban részesített craniopharyngeomás

cisztás betegek és az ICB előtti klinikai tüneteik

5. táblázat. 60 craniopharyngeomás ciszta kezelésének "egyéb" módszerei. Eseteink "multimodális" terápiája.

eavatkozás műtéti eltáv aspiráció shunt	az első <sup>90</sup>	Y beadás	előtt	az első <sup>90</sup> Y b	eadás után
műtéti elt	ávolítás	60	(1 műtéti	eltávolítás)	14
		12	(2 műtéti	eltávolítás)	
		3	(3 műtéti	eltávolítás)	
aspiráció		33			9
shunt		16			7

\*17 beteg részesült második és harmadik <sup>90</sup>Y besugárzásban

Az <sup>90</sup>Y ICB-t képalkotó eljárásokkal igazolt recidív cisztát vagy cisztákat tartalmazó,

progresszíven növekedő, idegsebészetileg inoperábilis daganatokon végeztük.

A betegek szokásos idegsebészeti kivizsgálásán túl computer tomographiával (kezdetben cystographiával vagy izotóp hígítási módszerrel) meghatároztuk a craniopharyngeomás ciszták köbtartalmát. A ciszta köbtartalmára a sugárdózis kiszámítása miatt volt szükség. (41) A cisztába a <sup>90</sup>Y sugárforrást transphenoidalis vagy transcranialis sztereotaxiás punkcióval

adtuk be. A punkció az esetek túlnyomó részében helyi érzéstelenítésben történt. Az izotóp oldat kiszivárgásának ellenőrzésére a műtét utáni első és második napon gamma kamerás vizsgálatot végeztünk, a béta sugárzást követő szórt gamma sugárzás kimutatására. A ciszta zsugorodását hónapok és évek múlva történő kontroll CT térfogatmérési vizsgálatokkal ellenőriztük. A nagyszámú vizsgálati eredményt a Microsoft Excel és MedCalc statisztikai programjaival értékeltük ki.

Az eljáráshoz szükséges számítások elvégzéséhez saját fejlesztésű software-t használtunk (3) A program az izotóp szállítmány aktuális aktivitását, a ciszta térfogat meghatározását, a ciszta kiirtásához szükséges izotóp mennyiségét és aktivitását, a cisztába beadott <sup>90</sup>Y teljes lebomlási idejét, a besugárzási dózishoz szükséges aktivitást számítja ki. A számítógép és saját szoftverünk alkalmazása lehetővé tette, hogy az éveken át két ülésben végzett beavatkozást (első űlés: a ciszta méretének számítása, második ülés: a megfelelő aktivitású <sup>90</sup>Y beadása) egy ülésben tudjuk elvégezni.



#### 1. ábra. CCRF punkciójának korszerű, 3D tervezése.

1996-tól a ciszta punkciót kontrasztanyag adása utáni CT felvételekről, a ciszta kontúrjának és a fontosabb ereknek manuális meghatározása után 3D-ben tervezzük, így a punkciós tű bevezetésénél elkerülhető a Willis kör ereinek sérülése.

Az első műtét óta 30 év telt el. 60 beteg 73 besugárzott cisztájának adatai voltak elemezhetők. 33 férfi és 27 nőbeteget kezeltünk. A betegek median életkora 27,7 min: 2,9, max: 67,5 év volt. Betegeink túlnyomó részét először hagyományos idegsebészeti módszerrel operáltuk (75 műtét, 33 ciszta aspiráció), azok egy vagy több transcranialis (subfrontalis, frontotemporalis stb.) ill. transsphenoidealis tumor eltávolításon estek át (l. és 5. táblázat.). Csak 2 betegen volt az <sup>90</sup>Y intracavitalis besugárzás az elsődleges beavatkozás. A <sup>90</sup>Y irradiáció után 14 alkalommal kellett daganateltávolítást végezni, többnyire a szolid tumor további növekedése miatt, a fent említett megfigyelési időszakban. Az <sup>90</sup>Y irradiáció előtt 16, utána 7 shunt műtét történt.

**2.1.2** Ötvenöt beteg látás funkcióinak vizsgálatát az ismert szemészeti módszerekkel (szemfenék, látásélesség, látótér, agyideg tünetek) regisztráltuk és elemeztük a besugárzás előtt és után.

#### 2.2 <sup>125</sup>I sugárforrással történő szövetközi besugárzás módszere:

#### A sztereotaxiás szövetközi besugárzás során alkalmazott sugárforrás jellemzői

A daganatok szövetközi besugárzását lágy gamma sugárzású radioaktív <sup>125</sup>I- izotóp rudacskákkal (Iodine – 125 Seeds IMC6702, 6711 Nycomed, Amersham), úgynevezett "seed"-ekkel végezzük. A "Modell 6711"-es forrásban a radioaktív anyagot egy titán kapszula foglalja magába, amelynek hossza 4,5 mm, átmérője 0,8 mm, falvastagsága pedig 0,05 mm. A kapszula 3 műgyanta golyócskát tartalmaz, melyeknek a felszínén van az adszorbeált radioaktív anyag. A kapszulák kezdeti aktivitása 5-20 mCi (185-740 MBq). A radioaktív <sup>125</sup>I izotópnak három fő fotonenergiája van: a 27,4 keV és a 31,4 keV fékezési, valamint 35,5 keV gammasugárzás, 1,00, 0,25 és 0,06 relatív intenzitásokkal. A felezési ideje 59,6 nap, a felezőréteg vastagsága ólomban 0,025 mm. A kis energia hozzájárul ahhoz, hogy a kezelés során a céltérfogatot körülvevő ép szövetek dózisterhelése kicsi legyen Krishnaswamy 1978 (43).

#### A sztereotaxiás <sup>125</sup>I szövetközi besugárzás tervezése

Ahhoz, hogy az agydaganatokról ill. környezetükről pontos képi adatokat tudjunk nyerni a CT vizsgálat előtt a beteg koponyájára Riechert-Mundinger féle sztereotaxiás gyűrűt erősítettünk. A gyűrűhöz rögzített markerek minden CT szeleten látható 12 fiducialis pontjához viszonyítjuk a daganatot, és a védendő struktúrát. A műtétek tervezéséhez a felvételeket 1990-től Elscint Elite 2400 és 2005-től Philips Tomoscan AV (Szent János Kórház, Budapest) CT készülékkel készítettük. A daganat alsó határától számított 2 cm mélységből a koponyatetőig végeztük a CT vizsgálatokat. Betegenként 100 ml Ultravist i.v. kontraszt anyagot alkalmazunk. A CT szeletvastagság 1,5 mm, a felbontás 512x512 pixel volt.

A brachyterápiás műtétek tervezését a BrainLab cég Target 1.19 besugárzás-tervező szoftver moduljával végeztük. A keresztmetszeti képek tervező számítógépbe történő bevitele után a következő lépés a célterület, illetve az elokvens agyi struktúrák berajzolása minden egyes CT szeleten. A berajzolt kontúrokból 3D rekonstrukció segítségével a tumor térbeli alakja vizsgálható. Az így berajzolt céltérfogat nagyságától függően kell megválasztani a használandó katéterek számát, azok térbeli elhelyezkedését, a katéterekben levő izotópok aktivitását és egymáshoz viszonyított pozícióikat. A cél az, hogy referenciadózis-felület vegye körbe a céltérfogat alakját, de ugyanakkor ne alakuljanak ki nagy, túldozírozott térfogatok sem. Ehhez megfelelő geometriai elrendezésben kell elhelyezni a sugárforrásokat, mert a dózis közelítőleg a forrásoktól mért távolság négyzetével fordítottan arányos, ami kis távolságoknál mindig nagy elnyelt dózist eredményez.

#### A <sup>125</sup>I sugárforrások sztereotaxiás beültetése

A tervezés eredményeként meghatározásra kerülnek a célzó íven beállítandó paraméterek, melyeket felhasználva a katéterek pontosan beültethetők. A katétereket az implantáció előtt kell elkészíteni. A katéterek izotópokkal és a közöttük levő műanyag távtartókkal történő feltöltése sterilen és sugárvédett helyen történik.

A <sup>125</sup>I pálcikákat tartalmazó katéterek implantációját sugárhigiéniás körülményeket biztosító idegsebészeti műtőben, steril körülmények között végezzük. A műtét előtt beállítjuk a célzókészüléken és az ellenőrző fantomon az aktuális célpontot. A műtét során, helyi érzéstelenítés mellett, az alapkeretre pontosan illeszkedő célzó keret segítségével a

koponyára a számításoknak megfelelő helyeken 3,2 mm átmérőjű fúrt lyukakat helyezünk fel. Ha előzetes szövettani vizsgálat nem áll rendelkezésünkre úgy először Backlund tűvel, mikrorongeurral vagy Sedan biopsziás eszközökkel biopsziát végzünk a daganat szövettani típusának meghatározására. A gyors szövettani vizsgálat után ugyanezeken a fúrt lyukakon át kerülnek bevezetésre az aktív izotópokat tartalmazó katéterek. A katétereket a koponya lamina externájához fém, általában Weck f. klipekkel rögzítjük. Közvetlen az implantáció után végzett CT-CT fúziós vizsgálat lehetőséget ad a verifikációra is, amely során ellenőrizzük az izotópok térbeli pozícióját. A katéterek eltávolítását a kiszámított besugárzási idő letelte után helyi érzéstelenítés mellett végezzük.

#### Posztoperatív megfigyelés ill. teendők

A számítások szerint meghatározott, általában 7-20 napig tartó besugárzás után, a katétereket és a sugárforrásokat eltávolítjuk a tumorból. Szükség szerint antiepileptikus és haemostipticus kezelést is alkalmaztunk. Posztoperatív neurológiai, szemészeti, CT-MRI és PET kontroll vizsgálatokat általában 3 havonta végzünk, ezek adatait külön-külön, 1998-tól képfúzióval hasonlítjuk össze. A képfúzióval történő összehasonlítás során a terápiás tervet (tumor térfogat, céltérfogat, izodózis görbék) 2 és 3 D-ben összehasonlítjuk a a besugárzás képalkotó eljárásokkal látható következményeivel ( tumor nekrózis, reaktív zóna, oedema, ). Megkülönböztetett figyelmet fordítunk az esetleges recidívára és annak az eredeti tumor és céltérfogathoz való viszonyára. A fentiek összes szeleten történő berajzolása betegenként 4-5 órát igényelt és ezt az OEP nem finanszírozza! Hónapok múlva esetleg panaszokat okozó agy oedema jelentkezésekor dehidrálás, steroid kezelés, recidív térfoglaló folyamat igazolása esetén reoperáció elvégzésére is sor kerülhet. A fenti beavatkozást szükség esetén. külső besugárzás követheti vagy előzi meg, ilyenkor a brachytherápiáról mint "boost" (kiegészítő) besugárzásról beszélünk.

E műtétek és vizsgálatok módszere lényegében azonos:

- 2.2.1 Inoperabilis low és high grade gliomákon
- 2.2.2 Agytörzsi tumorokon
- 2.2.3 Meningeomákban

2.2.4 Pinealoblastomákban

2.2.5 Acusticus neurinomákban.

Megjegyzés: Gyakorlatunkban végzett craniopharyngeomák szolid részének <sup>125</sup>I IB-a is a leírt módszerrel történik. Az <sup>192</sup>Ir ill. LINAC sztereotaxiás pontbesugárzás módszerét és eredményeit a disszertációban nem részletezzük.

#### 2.2.1 Inoperabilis gliomák

Összesen 42 inoperabilis glioma – 30 low grade és 12 high grade (8 Grade III astrocytoma és 4 glioblastoma multiforme) részesült szövetközi besugárzásban. A szövetközi besugárzást 16 esetben nem előzte meg műtét, míg 26 esetben a besugárzást recidív és reziduális gliomák kezelésére alkalmaztuk. A betegek 38 esetben egyszeri, 3 esetben kétszeri és 1 esetben háromszori besugárzásban részesültek. A gliomák elhelyezkedése 15 esetben axialis, 27 esetben lobaris volt. A lobaris gliomák túlnyomórészt a domináns féltekében és eloquens régiókban helyezkedtek el. A betegek általános állapota Karnofsky 70 és 100 között változott (Medián 80) (6. és 7. táblázat).

	Átlag	Medián	Minimum	Maximum
Életkor	39,6	42	9	67
Tumor térfogat (cm <sup>3</sup> )	13,7	12,5	2,9	32
Katéterek száma		2	1	5
"Seed"-ek száma		5	2	10
Aktivitás (mCi)	66,6	57,5	12,3	155,2
Besugárzási idő (nap)	18	14	4	90
CI (%)	92,3	93,8	67	99,7
EI (%)	80,5	77	21,8	190
Referencia dózis (Gy)	61,2	60	40	200
Dózis-teljesítmény (cGy/óra)	23,3	20,6	0,9	82,7

6. táblázat. 42 gliomás betegünk <sup>125</sup>I szövetközi besugárzásának adatai

<u>Jelmagyarázat:</u> CI – lefedési index, EI - a daganat térfogatához viszonyított referencia dózissal besugarazott ép szövet aránya.

	BT min	ıt adjuván	s kezelés	BT mint első beavatkozás			
	LGG	HGG	GBM	LGG	HGG	GBM	
Esetszám	18	4	4	12	3	1	
KPS							
Medián	90	80	80	80	80	20	
Tartomány	70-100	70-90	70-100	70-100	70-100	80	
Nemek megoszlása							
Férfi	8	1	3	4	5	1	
Nő	10	3	1	6	2	0	
Életkor (év)							
Átlag	35,1	41,8	52,5	41,9	45,7	40	
Tartomány	10-52	27-50	47-69	19-68	33-62	49	
Lokalizáció							
Lobáris	13	2	3	7	2	0	
Axiális	5	2	1	5	1	1	

#### 7. táblázat. <sup>125</sup>I szövetközi besugárzásban részesült gliomás betegeink adatai

<u>Jelmagyarázat:</u> LGG – low grade gliomák, HGG – high grade gliomák, GBM – glioblastoma multiforme, KPS – Karnofsky skála

#### 2.2.2 Agytörzsi tumorok

#### 8. táblázat. Agytörzsi daganatos betegeink szövetközi <sup>125</sup>I besugárzásának adatai Daganat V As D<sub>ref</sub> Év Szövettan $n_K/n_S$ n (cm<sup>3</sup>) lokalizációja (mCi) (Gy) A2 1999 1 5,7 1/245 Bal tectum 28 astrocytoma 2 6,05 2/3 40,2 54 2002 Ovarium cc. pons

<u>Jelmagyarázat:</u> **n** – a beteg száma, **Év** – a beavatkozás éve, **V** – a daganat térfogata, **n**<sub>K</sub> – a katéterek száma, **n**<sub>S</sub> – a seedek száma, **A**<sub>S</sub> – a seedek aktivitása, **D**<sub>ref</sub> - referenciadózis

#### 2.2.3 Meningeomák

Öt betegen 7 meningeoma szövetközi besugárzását végeztük el. Egy betegen izotóp hiányában két ülésben 2, illetve 1 meningeoma besugárzását kiviteleztük. Egy esetben reziduális, hat esetben recidív – ebből 4 malignus meningeomát sugaraztunk be.

Daganatonként a daganat nagyságától, alakjától és a "seed"-ek aktivitásától függően medián 3 sugárforrást (2—6) használtunk. A meningeomák térfogata a terápiát megelőzően medián 4,5 cm<sup>3</sup> (1,3—9,1 cm<sup>3</sup>), a felhasznált "seed"-ek medián aktivitása 9,7 mCi (4—16,5 mCi) volt (9. táblázat.). A betegek általános állapota Karnofsky 80 és 100 között változott (medián 90).

	· uniuz	at. Meningeom	us betegenik 152	0 / CINOL	Desugu	I Zusuna	in aua
n	Év	Szövettan	Daganat lokalizációja	V (cm <sup>3</sup> )	n <sub>K</sub> /n <sub>S</sub>	A <sub>S</sub> (mCi)	D <sub>ref</sub> (Gy)
1	1983, 1993	meningeoma	jo. orbitacsúcs	3,7	1/1, 1/1	12,7	70
2	1998, 2000	malignus meningeoma	jo.frontolateralis	4,7	1/3	9,7	80
3	2001	meningeoma	bo. frontobasalis	5,0	1/3	16,5	50
4	1998	meningeoma	jo. sinus cavernosus	1,3	1/1, 1/1	4	60
5	1971 <sup>*</sup> 1995 1996		jo. parietooccipitalis	9,1	1/6	10,3	120
5	1998 1998	malignus	bo. parasagittalis	4,1	1/3	4,9	120
5	2000 2001, 2002	mennigeoma	jo. parasagittalis	4,5	1/5	4,6	120

9. táblázat. Meningeomás betegeink <sup>125</sup>I szövetközi besugárzásának adatai

<u>Jelmagyarázat:</u> **n** – a beteg száma, **Év** – **a** mikrosebészeti beavatkozás éve, **V** – a daganat térfogata, **n**<sub>K</sub> – a katéterek száma, **n**<sub>S</sub> – a seedek száma, **A**<sub>S</sub> – a seedek aktivitása, **D**<sub>ref</sub> - referenciadózis, **jo.** – jobb oldali, **bo.** – bal oldali, \* - 1971 –ben a szövettani eredmény benignus meningeoma volt

#### 2.2.4 Pinealis daganatok

Két pineoblastomás beteget részesítettünk <sup>125</sup>I szövetközi besugárzásban. A daganatok besugárzására vonatkozó adatok a 10. táblázatban láthatók. A betegek általános állapota Karnofsky 90 és 100 volt.

10. táblázat. Pineoblastomás betegeink <sup>125</sup>I szövetközi besugárzásának adatai

n	Daganat lokalizációja	V (cm <sup>3</sup> )	n <sub>K</sub> / n <sub>S</sub>	As (mCi)	D <sub>ref</sub> (Gy)
1	pinealis régió	2,9	1/2	4,6	60
2	pinealis régió	1,3	1/1	11,7	54

<u>Jelmagyarázat:</u> **n** – a beteg száma, **V** – a daganat térfogata, **n**<sub>K</sub> – a katéterek száma, **n**<sub>S</sub> – a seedek száma, **A**<sub>S</sub> – a seedek aktivitása, **Dref** - referenciadózis

#### 2.2.5 Acusticus neurinomák

Három acusticus neurinomás beteget részesítettünk <sup>125</sup>I szövetközi besugárzásban. A daganatok besugárzására vonatkozó adatok a 11. táblázatban láthatók. A betegek általános állapota Karnofsky 80, 80 és 90 volt.

Diale	al. Acusiic	us neur	momas berege		SLUVUIN	JLI DUSUg	ai Lasan	an
	n	Év	Daganat lokalizációja	V (cm <sup>3</sup> )	n <sub>K</sub> /n <sub>S</sub>	A <sub>S</sub> (mCi)	D <sub>ref</sub> (Gy)	
	1	-	jobb oldal	6,7	1/3	7,9	50	
	2	2000	jobb oldal	11,5	1/4	7,7	60	
	3	-	jobb oldal	10,0	1/5	17,0	50	

11. táblázat. Acusticus neurinomás betegeink <sup>125</sup>I szövetközi besugárzásának adatai

<u>Jelmagyarázat:</u> **n** – a beteg száma, **Év** – **a** mikrosebészeti beavatkozás éve, **V** – a daganat térfogata, **n**<sub>K</sub> – a katéterek száma, **n**<sub>S</sub> – a seedek száma, **A**<sub>S</sub> – a seedek aktivitása, **Dref** - referenciadózis

#### 2.3 A képfúziós eljárás és alkalmazhatósága sztereotaxiás agyműtéteknél

A képfúziós eljárás a CT, ismételt CT, MR, MR spektroszkópia, SPECT, PET stb. képek közül legalább kettő, de néha több együttes megjelenítése egy sztereotacticus (3D) rendszerben, mely a morfológiai és funkcionális adatok együttes megjelenítésén kívül az időbeli eltérések vizsgálatát is lehetővé teszi. Hazai leírói Emri, Ésik, Repa, Márián és Trón 1997 (44).

A képfúzió használatát agyi sztereotaxiás interstitialis besugárzásoknál elsőként vezettük be (10 a, b). A sztereotaxiás készülék felhelyezése után készített CT képeket ill. az azokon látható lokalizációs referencia (fiducialis vagy marker) pontokat komputer segítségével regisztráltuk, majd fuzionáltuk újabb CT, MRI, PET eljárás során nyert képekkel, azok képi információival is lehetővé téve a 3D tájékozódást ill. sebészi beavatkozásokat illetőleg a szövetközti besugárzást. A műtét előtt, a műtét alatt és a műtét után végzett vizsgálatok adatait fuzionáltuk.

#### Módszer: A képregisztráció és a képfúzió elmélete

A regisztráció maga egy 3D mátrix kiszámítását jelenti általában automatikus, nagy matematikai/számítástechnikai apparátussal Alpert 1990 (45), Friston 1995 (46), Niew 1991 (47), Pelizzari 1990 (48), Strother 1994 (49), Taylor 1996 (50), Woods1992 (51); Woods 1993 (52). Ehhez 12 csatlakozó pontpárt (markert) alkalmaztunk CT szeletenként.

#### Kép regisztráció csatlakozó pontpárok segítségével

Ez a módszer, amely leginkább elterjedt, általában kisszámú pontpárt használ CT/MRI, mint modell terében a sztereotaxiás keret, mint referencia rendszer regisztrálásához. Cél: egy olyan mátrix ( $T_{reg}$ ) kiszámítása, amely legpontosabban becsli a keret pozíció ( $P_{keret}$ ) koordinátáit a modell terében (P modell). Un. homogén koordináták segítségével ez így irható:

 $P \text{ modell} = P_{\text{keret}} x T_{\text{reg}}$ ahol

$$\begin{aligned} P_{keret} &= [X_{keret} \ Y_{keret} \ Z_{keret} \ 1] & P_{modell} = [X_{modell} \ Y_{modell} \ Z_{modell} \ 1] \\ | \ T_{1,1} \ T_{1,2} \ T_{1,3} \ 0 \ | \\ T_{reg} &= | \ T_{2,1} \ T_{2,2} \ T_{2,3} \ 0 \ | \\ & | \ T_{3,1} \ T_{3,2} \ T_{3,3} \ 0 \ | \\ & | \ T_{4,1} \ T_{4,2} \ T_{4,3} \ 1 \ | \end{aligned}$$

21

A T<sub>i, j</sub> elemek számítására a leginkább elterjedt módszer az un. DLT ( direct linear transformation) algoritmus, melyet 3D-2D regisztrációs feladatokra először Adbel-Aziz és Karara írt le 1971-ben( 53) Evans 1994 (59), Hill 1911(55), Jiang 1992 (56). A módszer konvergenciája, pontossága nagymértékben függ a fiduciális pontok számától és azok képi detektálhatóságától. A megbízhatóságot csak a markerek által közrefogott tér szegmensre lehet garantálni.

A regisztrációt képfúzió követi, amely elnevezés inkább a képernyőn manuálisan vagy automatikusan végzett illesztésre, a modalitások összevetésére utal ("alignment"). Ezt megfelelő képfeldolgozás esetén kiegészíthetik bizonyos kép-morfológia műveletek ("feature extraction") –az automatikus fuzionálás egyik alapelve. A képfúzió alkalmazásával, a többfajta modalitású információk regisztrálására vonatkoztatható egy közös referencia koordináta rendszerrel átjárható (tetszőlegesen transzformálható) adatkezelést érhetünk el. A regisztrációt követő képfúzió általunk elvégezhető típusai: CT+MRI, CT+PET, CT+SPECT, CT+ angiográfia és a CT+CT képek fúziója. A vizsgáló módszerek sajátosságait a képfúzió szempontjából a 12. táblázatoban mutatjuk be.

	СТ	MRI	PET	SPECT	Anatómiai
					atlaszok
felbontás	≤1.5 mm	1 mm	5-10 mm	5-10 mm	1-2 mm
Jó	csont	lágyrészek	funkcionális	funkcionális	szürke magvak,
megjelenítés					pályák
Nyomjelző	afiziológiás	afiziológiás	fiziológiás	afiziológiás	
anyag		(gadolinium)	<sup>14</sup> C-dezoxi-	<sup>201</sup> Ta, <sup>99</sup> Tc -	
		fiziológiás	glukoz,	MIBI sesta	
		(cholin,	<sup>11</sup> C metil		
		aszpartát)	metionin		
Képalkotó	CT Elscint	MRI	PET GE 4096		Schaltenbrand
eszközök	Elite 2400	(Siemens)	Plus		Talairach
	Philips	Vision Plus,			
	Tomoscan	Magneton			
	AV	Symphony			
		GE Sigma			
		Infinity,			

12. táblázat. A képfúzióho	oz használt képi modalitások	. jellemzői
----------------------------	------------------------------	-------------

Az agydaganatok képfúzióval irányított sugárkezelését a BrainLab (Heimstetten, Németország) Target 1.8 szoftverével végeztük Digital alfa munka állomáson. Az általunk használt képalkotó berendezések a következők voltak:

- 1. CT: Szt. János Kh. Radiodiagnosztikai Osztály: Elscint Elite 2400 és Philips Tomoscan AV.
- 2. MRI: a, Kaposvári Egyetem: Siemens Magnetom Vision Plus 1,5 Tesla.
- b, SOTE Szív és Érsebészeti Klinika: General Electric, Sigma Infinity, Echospeed 1,5 T, LX 9.1.
- c, Országos Onkológiai Intézet: Siemens, Magneton Symphony.
- d, Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet: Siemens, Magneton Symphony.
- e, Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet: Siemens. Magneton Implact 1T.
- 3. PET: DEOEC, PET Centrum GE 4096 Plus

Az adatokat képi és digitális formában használtuk. Utóbbiakat MOD-ról, CD-ről ill. internetről FTP transferrel vittük át a munkaállomásra.

Az eljárás alkalmazása a műtét előtt, azaz a besugárzás tervezésekor, a tervezési céltérfogat pontosabb meghatározását; a műtét alatt a katéter és izotópok elhelyezésének ellenőrzését; a posztoperatív időszakban: a daganat elhalt és élő részeinek elkülönítését teszi lehetővé, segítséget nyújtva a további terápiás teendők megállapításához.



2. ábra. Agytörzsi A1 astrocytoma CT-PET fúziója, a besugárzás tervezése előtt. Illusztratív esetismertetés

H. R. nőbeteg, sz:1953. A CT és <sup>11</sup>C-methionin PET felvételeken (DEOEC, PET Centrum) jól látható az 1999. 04. 29.-én biopsziával igazolt 5,6 cm<sup>3</sup> térfogatú tectum A2 astrocytoma. A daganatba 1 katéterben 10 nap időtartamra 2x14,2 mCi <sup>125</sup>I seedet helyeztünk. A dózis teljesítmény 45 Gy volt (18 cGy/óra átlag dózis), a DVH 87%. A normál agyszövet a daganat térfogat 62%-nak megfelelő térfogatára kapott besugárzást. 2002 októberében a kontroll CT-MRI-PET fúziós felvételeken 1,98 cm<sup>3</sup> posztirradiációs ciszta térfogatot mértünk, mely a besugárzás tervezésekor mért tumor térfogat 34,5%-ának felelt meg. Az agytörzsi daganat interstitialis irradiációja 5 év 8 hónap túlélést eredményezett. A posztirradiációs cisztát gyűrűszerűen körülölelő reaktív zóna 4,32 cm<sup>3</sup> volt. (16. a, b)

#### 2.3.1 Intraoperatív képfúzió módszere-a sugárforrások elhelyezésének ellenőrzésére

Az implantáció után, a beteg koponyájához rögzített sztereotaxiás kerettel együtt újabb koponya CT vizsgálatot végzünk. Az így nyert újabb CT képeket fuzionáljuk a tervezéshez felhasznált korábbi CT felvételekkel. A műtét során végzett CT-CT fúzió lehetőséget ad a verifikációra, amely során ellenőrizzük az izotópokkal feltöltött katéterek térbeli pozícióit. Ha a fúziót követően a katéter valódi pozíciója nem egyezik a tervben meghatározottal, a katéter pozícióját korrigáljuk. A verifikáció illusztrálására mutatjuk be a következő esetünket.



3. ábra. CT-CT intraoperatív képfúzióval történő katéter verifikáció. Esetismertetés

P.I. nőbeteg, sz: 1918. 1999 májusában baloldali 6,7 cm<sup>3</sup> térfogatú acusticus neurinoma okozta hydrocephalus miatt VP shunt műtétet végeztünk. 1999 júniusában 1 katéterrel és 3x7,9 mCi<sup>125</sup>I seeddel, IB-t kapott, 50 Gy dózissal. A besugárzási idő 2 hét volt. Az E és F jelzésű képek a besugárzási tervet ábrázolják 2 és 3 D-ben.

A felső sorban A-D képeken az intraoperativ axiális CT- képek fúziója látható. A zöld kontúr a daganatot, az okkersárga az agytörzset ábrázolja. A zöld vonal a katéter, a sárga rudacska a <sup>125</sup>I– izotóp seedek tervezett elhelyezését, míg a vastag fehér vonal a <sup>125</sup>I-izotópos seedekkel feltöltött katéter valóságos, jelen esetben optimális helyzetét mutatja.

33 hónappal a <sup>125</sup>I brachyterápiát követő kontroll MRI vizsgálat szerint az eredeti tumor 6,74 cm<sup>3</sup>ról 4,06 cm<sup>3</sup>-re zsugorodott. (40 % -os térfogat csökkenés). Az audiometriai vizsgálat mérsékelt hallásjavulást állapított meg és a nervus facialis funkciója sem változott. A G kép nem sokkal ezután az időpont után készült (A beteg arca a n. facialis megőrzött funkcióinak demonstrálása miatt nincs eltakarva).

#### A CT-CT intraoperatív képfúzióval verifikált esetek

Összesen 70 esetben végeztünk intraoperatív CT-CT fúziós verifikációt. A hetven eset során 116 katétert és 351 izotóp magot ültettünk be. A képfúziót követően 14 esetben (20 %) kellett a beültetett katéterek helyzetén változtatni műtét közben (lásd 13. táblázat).

n	Szövettan	V (cm <sup>3</sup> )	Dózis (Gy)	A <sub>ö</sub> (mCi)	T (h)	n <sub>k</sub>	n <sub>s</sub>
$1.^{\#}$	A II	8,6	60	21,5	504	2	5
2.	HA	30,5	45	126,8	192	1	8
3.	PBL	1,3	54	17,7	192	1	2
4.	A II	4	80	35	240	1	4
5.#	GBL	20,2	60	50,7	600	2	5
6.	PBL	2,8	60	9,3	552	1	2
7.#	A II	16,3	60	82,7	384	2	7
8. #	GBL	15,4	60	152,2	192	3	8
9.	CRF	7,4	60	22,2	600	1	5
10.#	AN	6,7	50	23,8	336	1	3
11.	A III	19,7	60	89,7	336	2	7
12.	A II	11,3	60	75,5	240	1	4
13.#	A II	30,5	54	127,2	240	2	6
14.#	M ca ov	3,4	60	22	360	2	6
Átlag		12,7	58,8	61,2	354,9		
Medián						2	5

13. táblázat. Tizennégy műtét adatai, melyeknél a katéterek helyzete eltért a tervezettől

Jelmagyarázat:

**n** – esetszám, **V** – a daganat térfogata, **A**<sub>ö</sub> – a tumorba beültetett seedek összaktivitása, **T** – besugárzási idő, **h** – óra, **n**<sub>k</sub> – a beültetett katéterek száma, **n**<sub>s</sub> – a beültetett seedek száma, **A** II - astrocytoma grade II, **A** III - astrocytoma grade III, **HA** – hipofízis adenoma, **PBL** – pineoblastoma, **GBM** – glioblastoma multiforme, **CRF** – craniopharyngeoma, **AN** – acusticus neurinoma, **M ca ov** – ovárium carcinoma metasztázis, <sup>#</sup> - szabálytalan (irreguláris) alakú daganatok

### 2.3.2 <sup>125</sup>I brachyterápia következményeinek vizsgálata volumetriás módszerrel

A vizsgálatokat 19 low grade gliomás esetben végeztük, átlag 14,5 hónappal a <sup>125</sup>I szövetközi besugárzás után. A besugárzás-tervezést és a képfúziót a BrainLab cég Target 1.19 szoftverével végeztük. Agydaganatok IB-a után kialakult ún. "hármas gyűrű" CT/MR képén manuálisan körbe rajzoltuk az egyes szeleteken látható tumor nekrózis, reaktív zóna és oedema területét és térfogatát. (Térfogat= a CT szeleteken tumorként körberajzolt terület X szeletvastagság X szeletszám) (A, B). Ezután a sugártervezés izodózis görbéit fuzionáltuk a kontroll CT és MRI képekkel. A nekrózis határán és az izodózis görbék metszés pontján a leolvasott dózis értékeket átlagoltuk. Lásd 4. ábra. Meghatároztuk a sugárzást kapott normál agyszövet sugárterhelését, továbbá a dózis eloszlások homogenitására és konformalitására jellemző térfogati paramétereket.



4. ábra. A tumor nekrózist létrehozó dózis kiszámításának módszere. Illusztratív eset ismertetés

F.S. ffi, sz: 1950. CT-MR képfúzió 6 hónappal a 4,16 cm<sup>3</sup> térfogatú oligodendroglioma, Gr. II tumor, 80 Gy referencia dózissal történt <sup>125</sup>I IB-a után. **A** képen a "hármas gyűrű" ( nekrózis, reaktív zóna és oedema), a céltérfogat és az izodózis görbék láthatók. **B** az adott CT/MR fúziós szeleten az izodózis görbék és a nekrózis határának metszéspontjain az óramutató járásának megfelelően, 30 fokonként ("óránként") a Gray értékeket átlagolás céljából leolvastuk.

### 2.3.3<sup>125</sup>I brachyterápia és a linearis gyorsítóval végzett sugársebészeti eljárás dóziseloszlásainak és sugárbiológiai hatásosságának összehasonlítása

#### 2.3.3.1 Mi lenne ha ?...Kettős terv készítés

A <sup>125</sup>I brachyterápia és LINAC besugárzás dózis-térfogat paramétereinek (eloszlásának) és ép szövetekre kifejtett késői sugárbiológiai hatásának vizsgálatára a következő módszert alkalmaztuk. Huszonnégy <sup>125</sup>I brachyterápiás (továbbiakban BT) és huszonnégy LINAC sugársebészeti besugárzási tervet készítettünk 22 beteg 24 intracranialis tumorának besugárzására (13. táblázat). Minden tumor esetében elkészítettük a brachytherápiás és LINAC-os tervet is. Az 1—12. esetben megterveztük, majd kiviteleztük a brachyterápiás kezelést, ezt követően visszamenőleg készítettük el a LINAC-os tervet. A 13—24. esetekben először megterveztük, majd kiviteleztük a LINAC-os kezelést, és ezt követően készítettük el a brachyterápiás tervet. Két betegen egyenként két–két sztereotaxiás besugárzást végeztünk.

Az 5. számú betegen elvégeztünk egy brachyterápiás és egy LINAC-os (13. eset) besugárzást is, míg egy betegen (14. és 15. eset) két LINAC-os besugárzást hajtottunk végre. A daganatok átlag térfogata 12,7 cm<sup>3</sup> (tartomány: 1,3-30,5 cm<sup>3</sup>) volt. Huszonnégy esetből 11 esetben (13. táblázat) a daganatok szabálytalan alakúak voltak. A "szabályos" daganatok megközelítőleg gömb vagy forgási ellipszoid alakúak voltak, a "szabálytalan" alakú daganatokon egy vagy több kiemelkedés vagy bemélyedés volt.

### 2.3.3.2 Közös céltérfogat a sztereotaxiás szövetközi besugárzás és LINAC sugársebészeti tervekhez

A brachyterápiás műtétek tervezését a BrainLab cég Target 1.19, a LINAC besugárzások tervezését pedig a BrainLab cég Target 4.03 besugárzás-tervező szoftver modullal végeztük. E szoftverek lehetővé teszik, hogy a céltérfogat és a védendő szervek berajzolását követően az adatok mindkét tervező szoftvermodul részére elérhetők legyenek. Így sikerült biztosítani, hogy egyszeri berajzolással ugyanazt a céltérfogatot használjuk a brachyterápiás és a LINAC-os besugárzási terv elkészítéséhez.

#### 2.3.3.3 <sup>125</sup>I brachyterápiás tervek

Tumoronként a tumor nagyságától, alakjától és az izotópok aktivitásától függően a tervekben medián 1 katétert (1—3 db) és medián 5 "seed"-t (1—10 db) használtunk. Az izotópok aktivitásának medián értéke 10,3 mCi (4,7—19,2 mCi) volt. A tumor széli részeire tervezett referenciadózisnak medián értéke 60 Gy (50—120 Gy) és a medián átlagos dózisteljesítmény 31,3 cGy/óra (12,5—83,3 cGy/óra) volt. A brachyterápiás besugárzási idő medián értéke 192 óra (96—480 óra) volt (13. táblázat).

A 13—24 esetben a brachyterápiás tervezésnél 10,3 mCi aktivitású "seed"-eket használtunk, ami megegyezik az 1998—2003 közti időszakban elvégzett 70 brachyterápiás besugárzás során alkalmazott "seed"-ek átlagos aktivitásával.

#### 2.3.3.4 LINAC sugársebészeti tervek

A 13—24 esetekben a besugárzást az Országos Onkológiai Intézet Sugárterápiás Osztályának 6 MV-s fotonenergiájú Siemens-Mevatron lineáris gyorsítójával végeztük.

A LINAC-os besugárzások tervezése során tumoronként a tumor nagyságától és alakjától függően medián 1 izocentrumot (1–4 db), 7,5–30 mm közötti átmérőjű kör alakú kollimátort és 4 standard besugárzási ívet használtunk (14. táblázat ). A besugárzási ívek a következők voltak: 180°-s transverzális, 90°-s sagittalis és két 45°-s parasagittalis.

A brachyterápiás és LINAC-os besugárzási terv elkészítése során törekedtünk a céltérfogat konformális besugárzására, az ép szövetek és védendő struktúrák (agyidegek – különös tekintettel a látóidegre és agytörzsre) legkisebb sugárterhelése mellett.

-	Gränetten		<sup>125</sup> I	sztereota	axiás brachyt	terápia			LINAC	CSS	
п	Szovettan	D <sub>ref</sub> (Gy)	D <sub>min</sub> (Gy)	T (h)	A <sub>S</sub> (mCi)	$n_k; n_S$	D <sub>at</sub> (cGy/h)	D <sub>ref</sub> (Gy)	D <sub>min</sub> (Gy)	D <sub>max</sub> (Gy)	n <sub>IC</sub>
1.	AN	50	34	192	17	1;5	26	12	10,4	15	1
2.	PBL	54	27,5	192	17,1	1;1	28,1	16	13,8	20	1
3.	M ca t	80	66,4	240	13,8	1;2	33,3	16	13,8	20	1
4.*	A II	60	36	168	19,2	1;3	35,7	16	14,7	32	2
5.	A II	60	37,8	168	10,8	1;5	35,7	20	15	25	1
6.*	MG	70	27,3	336	12,7	1;2	20,8	16	12,2	32	3
7.*	A III	60	18,6	192	10,1	2;10	31,3	20	10	40	4
8.*	A III	60	25,2	336	14,3	2;7	17,9	20	12,8	40	3
9.	CRF	50	34,5	240	7,4	1;3	20,8	16	13,2	20	1
10.*	A II	60	36	480	5,7	1;7	12,5	16	7,4	32	2
11.*	AI	60	58,8	192	6,6	1;6	31,3	16	9,6	32	2
12.*	A II	60	26,4	480	4,7	2;6	12,5	16	11	20	1
13.	A II	60	57,6	300	10,3	1;2	20	20	23,3	25	1
14.	A II	60	48	216	10,3	1;4	27,8	20	15,3	25	1
15.	A II	60	42	216	10,3	1;5	27,8	20	10	25	1
16.	AN	60	52,8	168	10,3	1;1	35,7	12	10,9	12	1
17.*	A II	60	52,8	192	10,3	3;6	31,3	18	11,3	22,5	1
18.	AN	60	72	120	10,3	1;1	50	12	10,1	12	1
19.	M ca t	60	40,2	240	10,3	1;7	20	16	8	20	1
20.	M mel	80	78	96	10,3	1;1	83,3	16	18,2	20	1
21.*	M ca t	80	53,4	168	10,3	2;4	47,6	20	17,2	40	3
22.*	HN	60	26,4	192	10,3	1;6	31,3	12	4,1	24	3
23.*	MG	120	70,8	360	10,3	2;6	33,3	20	12	40	4
24.	EP	60	51	168	10,3	1;4	35,7	20	9,3	25	1
Medián		60	41,1	192	10,3	1; 5	31,3	16	11,7	25	1

#### 14. táblázat. A <sup>125</sup>I brachyterápiás és LINAC sugársebészeti tervek adatai

<u>Jelmagyarázat:</u> n- esetszám, \* - szabálytalan alakú daganat, SS – sztereotaxiás sugársebészet, AN – acusticus neurinoma, PBL – pineoblastoma, M ca t – tüdő karcinóma metasztázis, A II - astrocytoma grade II, MG – meningeoma, A III - astrocytoma grade III, CRF – craniopharyngeoma, A I - astrocytoma grade I, M mel – melanoma metasztázis, HN – hypoglossus neurinoma, EP – ependymoma,  $D_{ref}$  - referencia dózis,  $D_{min}$  – daganatra leadott minimális dózis, T – besugárzási idő, h – óra,  $A_S$  - seed aktivitás,  $n_k$  – a katéterek száma,  $n_S$  – "seed"-ek száma,  $D_{at}$  – átlagos dózisteljesítmény,  $D_{max}$  – daganatra leadott maximális dózis,  $n_{IC}$  - izocentrum

#### 2.3.3.5 A referenciadózis renormalizálása

A huszonnégy brachyterápiás és huszonnégy LINAC-os terv elkészítését követően a referenciadózist renormalizáltuk. Az új referenciadózist úgy választottuk meg, hogy az mindig a céltérfogat 95 % -át sugarazza be (32. táblázat). Ezt követően meghatároztuk, hogy az új referenciadózissal a céltérfogat hány százalékának megfelelő ép agyszövetet sugaraztunk be. Így lehetővé vált a BT-s és a LINAC-os tervek céltérfogatra és ép szövetre vonatkozó DVH (dózis-térfogat hisztogram) paramétereinek összehasonlítása. Ezt követően az összehasonlítást elvégeztük az új referenciadózis 90 és 150 százalékára is (32. táblázat).

#### 2.3.3.6 Dozimetriai megfontolások

Minden egyes BT-s tervnél meghatároztuk, hogy a céltérfogat hány százalékának megfelelő ép agyszövet részesül 8, 12, 20—100 Gy dózisban (1—11. csoportok), (33. és 34. táblázat). Az azonos céltérfogatokhoz a LINAC-os tervekben visszakerestük a dózisértékeket. Ezt követően a LINAC-os dózisokat a Brenner és munkatársai által leírt "linear-quadratic" (LQ) modell dózis-idő összefüggése alapján "átszámoltuk" ekvivalens BT-s dózissá (Új BT dózis) (Brenner 1998, (57). Számításainkban az alfa/beta hányadost az ép szövetekre 2 Gy-nek vettük (Williams 2002, (58) Viola 2006 (15). A LINAC-os besugárzásoknál 30 perces kezelési időt és 45 perc felezési időt feltételeztünk a megújulásra (repair), a BT-s terveknél minden egyes dózisra az adott tervben szereplő besugárzási időt használtuk. Így minden egyes térfogatértékhez két BT-s dózist rendeltünk, ezáltal lehetővé vált a BT-s és a LINAC-os tervek ép szövetre gyakorolt (késői) sugárbiológiai hatásának összehasonlítása (33. és 34. táblázat).

#### 2.3.3.7 Térfogati indexek

A céltérfogat pontos térbeli ismeretében az interstitialis dóziseloszlások kvantitatív jellemzésére térfogati indexek használhatók: lefedési index ("coverage index", CI), relatív dózis homogenitási index ("homogeneity index", HI) és a külső térfogati index ("external volume index", EI) Meertens 1994 (59), Saw 1988 (60), Saw 1989 (61), Saw 1991 (62), Saw 1993 (63), Baltas 1998 (64). A CI megadja a céltérfogatnak azt a hányadát, amelyen belül az elnyelt dózis nagyobb vagy egyenlő a referenciadózissal. A HI a céltérfogatnak azt a hányadát jelenti, amelyben az elnyelt dózis a referencia dózis 100 % -a és 150 %-a között van. Az EI a céltérfogaton kívüli ép szövetek azon térfogatának a céltérfogathoz viszonyított arányát jelenti, melyben a dózis nagyobb vagy egyenlő a referenciadózissal. Ideális esetben a CI = 1,

a HI maximális és az EI = 0. Saw és mtsai. 1991 (62) négyféle sztereotaxiás agytűzdelési technikát hasonlítottak össze dozimetriai szempontból és megállapították, hogy a katéterek számának növelése javított a dózis homogenitáson.

Baltas és mtsai. 1998 (64) a CT képeken alapuló konformális brachyterápiás tűzdelések kiértékelésére definiálták a COIN konformalitási indexet. Definíció szerint, a COIN =  $c_1 \times c_2$ , ahol  $c_1 = PTV_{ref}/PTV$  és  $c_2 = PTV_{ref}/V_{ref}$ . A PTV<sub>ref</sub> a céltérfogat (PTV) és a referenciadózis által körbefogott térfogatnak ( $V_{ref}$ ) a közös része. A  $c_1$  együttható a céltérfogatnak az a hányada, amelyet a referencia dózis magában foglal (megegyezik CI-vel), a  $c_2$  együttható pedig a referenciadózis-felület által körbefogott térfogatnak az a hányada, amely a céltérfogaton belül van. Ez utóbbi együttható egyben azt is jellemzi, hogy a céltérfogaton kívüli ép szövetek mekkora része kapja meg a referenciadózist, mert a  $V_{ref}$ -nek a PTV-n kívüli része már a normál szövethez tartozik. Ideális esetben mindkét együttható, és ezért a COIN értéke is egyenlő 1-el. Ez az eset akkor áll fenn, amikor a céltérfogat minden pontjá úgy kapja meg a referenciadózist (vagy annál nagyobbat), hogy az ép szövetek minden pontjának a dózisterhelése kisebb mint a referenciadózis. Szemléletesen ez azt jelenti, hogy a referenciadózis-felület pontosan követi a céltérfogat térbeli alakját. Valódi tűzdeléseknél a konformalitás soha sem tökéletes, vagyis a COIN értéke mindig kisebb mint 1.

A BrainLab besugárzás-tervező rendszerrel a CI-t közvetlenül, míg a COIN-t, HI-t és EI-t csak közvetetten lehet meghatározni. A DVH grafikonon tetszőleges dózis-értékhez tartozó térfogat érték egy mozgatható, a DVH görbét metsző egyenes vonal segítségével határozható meg. Az így leolvasott értékekből a definíciók alapján manuálisan számoltuk ki a különböző paramétereket.

A fenti paraméterek eredetileg brachyterápiás dóziseloszlások jellemzésére lettek definiálva, de értelemszerűen alkalmazhatók teleterápiás besugárzási tervek kiértékelésére is. Vizsgálataink során kétféle sugárterápiás eljárást hasonlítottunk össze, ezért azonos dozimetriai paramétereket használtunk mindkét módszernél. A BT-s és LINAC-os dóziseloszlások összehasonlítása a céltérfogat azonos dózislefedettségén alapult. A lefedési index mindig azonos volt, ami azt jelenti, hogy úgy választottuk meg a dóziselőírásra szolgáló referencia izodózis felületet, hogy az minden esetben 95%-t foglaljon magába a céltérfogatból.

#### 2.4 Hisztológiai elváltozások vizsgálati módszerei

## 2.4.1 <sup>90</sup> Y kolloid besugárzás következményeinek vizsgálata cisztás craniopharyngeomákon

**2.4.1.1** A ciszta képződés mehanizmusának tisztázására patológiai vizsgálatokat végeztünk azokon a betegeken, akiknél a <sup>90</sup>Y beadása után biopszia vagy boncolás történt. A rutin szövettani festéseken kívül mucin-histochemiai reakciókat végeztünk: PAS -reakciót a neutrális mucinok kimutatására, Alcián kék reakciót a savanyú mucinok és high iron diamin (HID) reakciót a sulfomucinok kimutatására. A cisztafal ultrastrukturális vizsgálata TEM-el történt. A cisztabennék fehérjéinek tulajdonságait a szérumfehérjékével összehasonlítva poliakrilamid gél elektroforesissel és immunelektroforesissel vizsgáltuk. Utóbbinál a gélcsöveket polivalens anti-human szérummal reagáltattuk a fehérje összetétel és megoszlás tanulmányozására. A fehérje frakciókat Coomassie G-250-el festettük. (4 a,b; 6)

**2.4.1.2** A ciszták folyadéktermelődésének megszűnését, majd a zsugorodást és megsemmisülést azokon a betegeken vizsgáltuk, akiknél a <sup>90</sup>Y beadása után biopszia vagy boncolás történt. Kötőszöveti festéseket, elsősorban Picrosirius red F3BA festést követően polarizációs mikroszkópos vizsgálattal vizsgáltuk az összezsugorodott ciszták falszerkezetét a besugárzás hatására kialakuló zsugorodás mechanizmusának megértésére.

#### 2.4.2 Késői agyi sugárnekrózis kialakulásának vizsgálati módszere

Operált és szövettanilag igazolt késői agyi sugárnekrózis extracerebralis tumorok (pl. nasopharyngealis cc., orbita vagy cranium tumorok) sugárkezelésének nem kívánt szövődményeként jött létre. Kontrollként 29 anaplasztikus glioma miatt besugárzott (102-198 Gy levegő dózist kapott) később meghalt beteg agyának vizsgálata szolgált. A hisztológiai vizsgálatok hematoxilin-eozin, Mallory és elasztika Van Gieson festésekkel történtek (1 a, b).

# 2.4.3 A mikroglia/makrofag rendszer reakcióinak vizsgáló módszerei gliomák interstitialis <sup>125</sup>I besugárzása után

Hatvan <sup>125</sup>I –al besugárzott agydaganatos, főként astrocytomás beteg közül 10 elhunyt szekciós anyagában vizsgáltuk a szöveti válasz időbeli változásait. A betegek a besugárzás befejezése után 1-60 hónappal haltak meg. A besugárzás dózisa a daganat perifériáján 60 Gy volt. A formalinban fixált és paraffinban beágyazott anyagból HE, Mallory PTAH trichrom festések készültek. Immunhisztokémiai vizsgálatokat CD 15, CD 31, CD 34, CD 45, CD 68,

karboxipeptidáz-M (CPM), HAM56 és HLA-DR ellenanyagokkal végeztünk a besugárzott gliomák körül elhelyezkedő sejt populáció immun fenotipusának meghatározására. A vizsgálat célja a gliomák besugárzását követő nekrózist körülvevő mikroglia/makrofag sejtek szerepének vizsgálata volt. (20)

Hisztopatológiai módszerek: 10% formalinban fixált agyakból a besugárzott daganatot és környékét paraffinba ágyaztuk be, majd 4-5 µm metszeteket készítettünk szövettani és immunhisztokémiai vizsgálatok céljára. A szövettani vizsgálatok hematoxilin eozin (HE) és Mallory festésekkel történtek. Az immunhisztokémiai reakciók avidin-biotin peroxidáz technikával készültek. Első lépésként az antigén feltárás céljából citrát pufferben, 3 percig magas nyomáson kezeltük a metszeteket. Az endogén peroxidáz blokkolására szobahőmérsékleten 30 percig 2%-os hidrogén - peroxidos inkubációt alkalmaztunk. A felhasznált primer antitesteket táblázat.ban soroljuk fel.

Antigen	Klón	Gyártó	Hígítás	Specificitás
CD 68	PG-M1	DAKO	1:50	monocyta eredetű sejtek
HAM 56	OBEND	DAKO	1:50	makrofágok és néhány egyéb sejt
CD 34 CD 31	JC70A	DAKO	1:40	endothelial sejtek és makrofágok
CD 45	2B11,PD7/26	DAKO	1:50	lymphoid sejtek
CD 15	C3D1	DAKO	1:50	neutrophil granulocyták
HLA-DR	CR3-43	DAKO	1:100	MHC II osztály
S 100	polyclonal	DAKO	1:400	myeloid antigen termelő sejtek
Factor XIIIa	polyclonal	Calbiochem	1:400	mesenchymalis dendritikus sejtek
CPM	1C2	Novocastra	1:40	epithelioid sejtek és végstádiumú makrofágok

#### 15. táblázat. A tanulmányban felhasznált antitestek

DAKO, Copenhagen, Denmark; Calbiochem, La Jolla, CA; Novocastra, Newcastle upon Tyne, UK.

Az immunhisztokémiai eljárás 2. ill. 3. fázisa biotinált kecskében képzett egér antiszérum

(1:200 hígítás) ill. avidin-biotin peroxidáz komplex (1:100 hígítás) használata volt.

A kontroll metszeteken a primer antitesteket egy irreleváns hasonló izotípusú monoklonalis antitesttel helyettesítettük.

A reakciót Vektor VIP SK – 4600 chromogén (Vector Laboratories, Burlinghane CA) valamint 0,01 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-vel tettük láthatóvá. A metszeteket metil zölddel ellenfestettük.

This document was created with Win2PDF available at <a href="http://www.daneprairie.com">http://www.daneprairie.com</a>. The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.