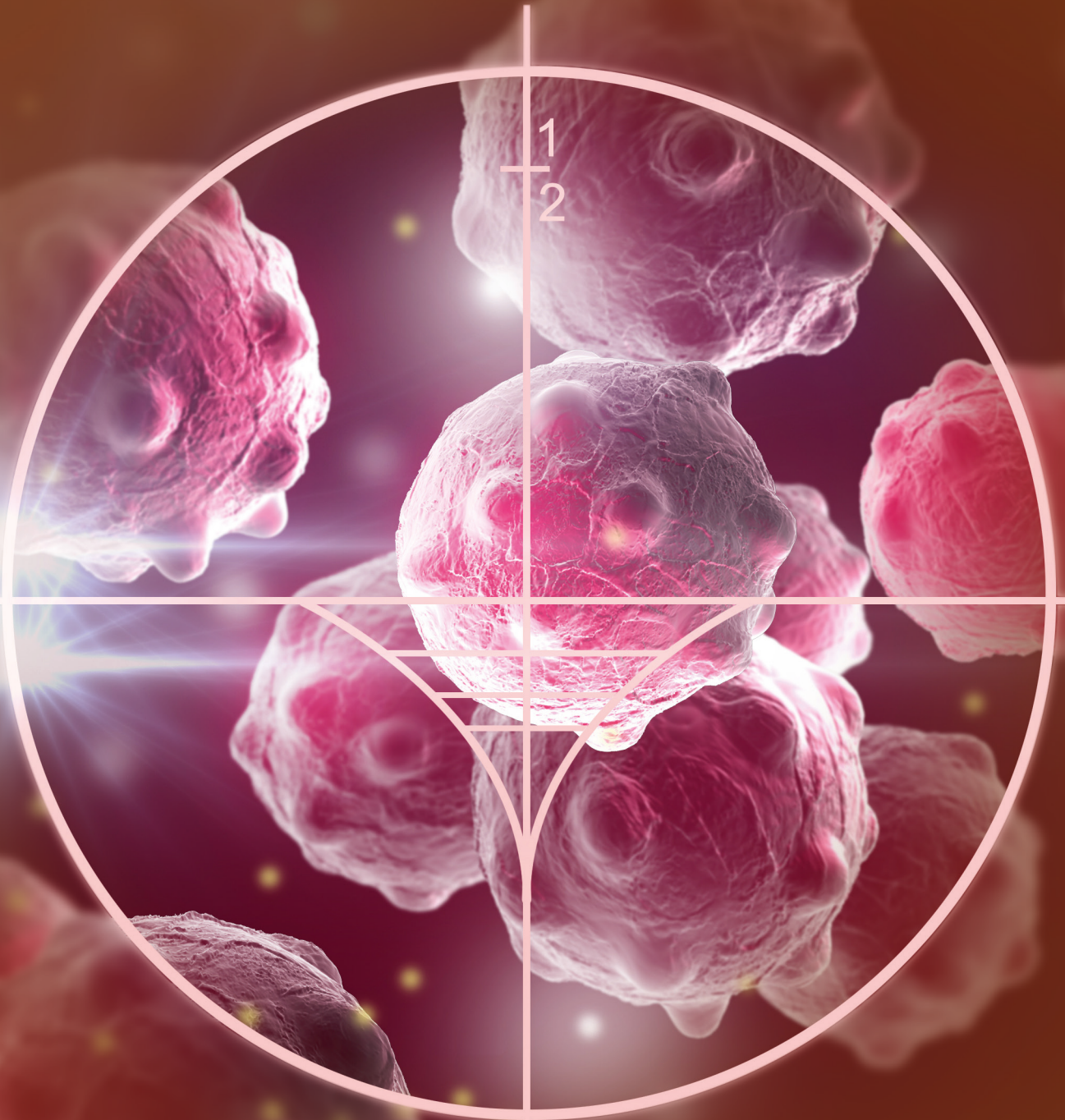


Ny strålteknik kan anpassas i realtid till tumörens rörelser under behandlingen

Skånes universitetssjukhus är först ut i Norden med en ny teknik inom strålbehandling där strålen följer med cancertumörens rörelse under behandlingen. Tekniken innebär att strålbehandlingen kan göras mer exakt vilket gör det säkrare för patienterna. Sedan tidigare används strålnings teknik som övervakar rörelser i kroppen och slår av strålningen om rörelsen är utanför marginalerna. Den nya tekniken innebär att strålfältet i stället följer med i rörelsen i kroppen och inte behöver stängas av. Här beskrivs den senaste teknikutvecklingen av **André Haraldsson** och **Tobias Pommer**, båda sjukhusfysiker i Lund.



Sjukhusfysiker André Haraldsson och onkologisjuksköterskan Petronella Lannerheim vid Skånes universitetssjukhus är två av krafterna bakom införandet av en ny teknik för strålbehandling.



Strålbehandling är i dag en avancerad och flexibel behandlingsmodalitet som i hög grad anpassas efter de utmaningar som är unika för olika diagnoser och lokalisationer. Denna anpassning innebär bland annat användning av bildgivande diagnostik från olika modaliteter som underlag för bestämning av det som ska strålas, det vill säga tumör och område med risk för spridning, och det som ska undvikas, det vill säga riskorgan och frisk vävnad.

Typiska exempel på detta är rutinmässig användning av magnetresonanstomografi (MRT) vid strålbehandling i hjärnan och i bäcken, och positron-emissions-kamera vid strålbe-

handling i bland annat lunga och huvud/hals-området. Själva strålplanen skapas och simuleras på underlag från datortomograf (DT), eller simulerade DT-bilder från MRT-bilder. För att få så bra överensstämmelse mellan planerad och administrerad stråldos ska DT-undersökningen vara representativ för patientens anatomi under hela behandlingen. Det kan ske förflyttning av tumör mellan DT och behandling och mellan behandlingsfraktioner, som behöver hanteras. För vissa tumörlokalisationer kan även rörelse ske under bildtagning samt behandling. Vanliga exempel på stora patientgrupper med rörelser är periodiska andningsrörelser vid tumör i lunga och

••• strålbehandling

bröstcancer, medan icke-periodiska rörelser på grund av blåsfyllnad och gas- och tarmrörelse i buk/bäcken, till exempel för prostatacancer.

För att kompensera för rörelse under tiden strålning sker har ett par tekniker utvecklats. DT-underlag kan samlas in under flera andningscykler för att få korrekt bild av anatomin under rörelse, så kallad 4D-DT. Andningsrörelsen kan också frysas genom att patienten andas in och håller andan. Förutsatt att patienten kan hålla andan i åtminstone 20 sekunder, och med visuell feedback andas ungefär lika djupt varje gång, kan patienten också få strålbehandlingen på detta sätt. För patienter med bröstcancer används denna teknik rutinmässigt.

ANDNINGSTYRD STRÅLBEHANDLING

För tumör i lunga kan rörelse kompenseras genom att volymen som strålas utökas baserat på 4D-DT. På så sätt styr patientens specifika rörelse storleken på strålfältet. På senare tid har även möjligheter att genomföra 4D-bildtagning med behandlingsmaskinens inbyggda digitala volymtomografi samt tekniker med andningsstyrd strålbehandling introducerats.

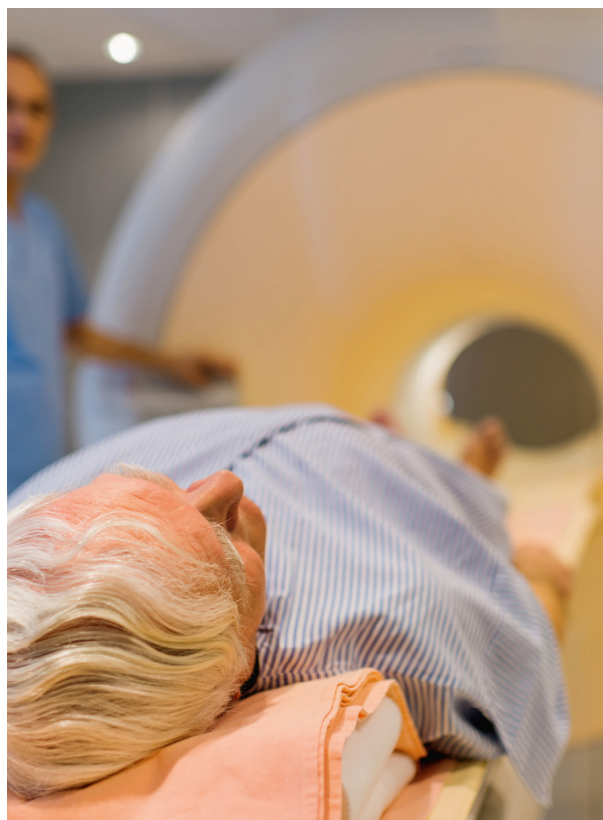
Kompensering av rörelse i buk och bäcken görs framför allt vid prostatacancer som sker idag på många center genom att markörer i metall inplanteras i prostatan. Dessa markörer kan enkelt användas för att positionera patienten utifrån prostatans dagliga läge, istället för att använda skelett eller hud. Sedan en tid tillbaka kan även dessa markörer följas under tiden strålning sker genom att slätröntgen tas med viss intervall och strålen bryts om prostatan (eller patienten) rört sig utanför en viss tolerans. Önskade avvikelser kan därmed fångas och kompenseras med att flytta behandlingsbrits eller invänta att prostata rör sig tillbaka, och hindrar stråldos som var avsedd för prostatan att träffa andra delar i kroppen.

En kombination av tekniker gör det numera också möjligt att kompensera rörelser genom att själva strålfältet omformas. Rörelsekompenserad strålbehandling genom styrning av bladkollimatorns omformning har forskats på länge men inte introducerats på konventionell linjäraccelerator på bred front än, även om kliniska försök finns¹. Den senaste typen av Radixact-acceleratorn (Accuray, Madison, USA), som har en form liknande en DT med tekniken Synchrony kan använda sin pneumatiska bladkollimator och block för att följa med i rörelser. En inbyggd kV-detektor och-generator tar slätröntgenbilder för att visualisera tumören. Tekniken har potential att ytterligare öka precisionen i strålbehandling för att kunna minska de marginaler som krävs och därmed minska strålvolymer och biverkningar. Det finns ett par frågeställningar kopplade till denna typ av strålbehandling då omformning i realtid ställer stora krav på säkerhet. Den teknik som säkerställer korrekt bildtagning, positionering av tumör och korrekt förändring i fältomformning måste fungera korrekt, hela tiden. Vi har genomfört kvalitetssäkring av teknik och introducerat denna på vår klinik för hypofraktionerad prostatacancer och stereotaktisk behandling av tumör i lunga.

MATERIAL OCH METOD

På Radixact-acceleratorn är ett röntgenrör och en röntgendeckel monterad vinkelrätt mot behandlingsfältet. Dessa används för att visualisera och beräkna rörelsen av en tumör ge-

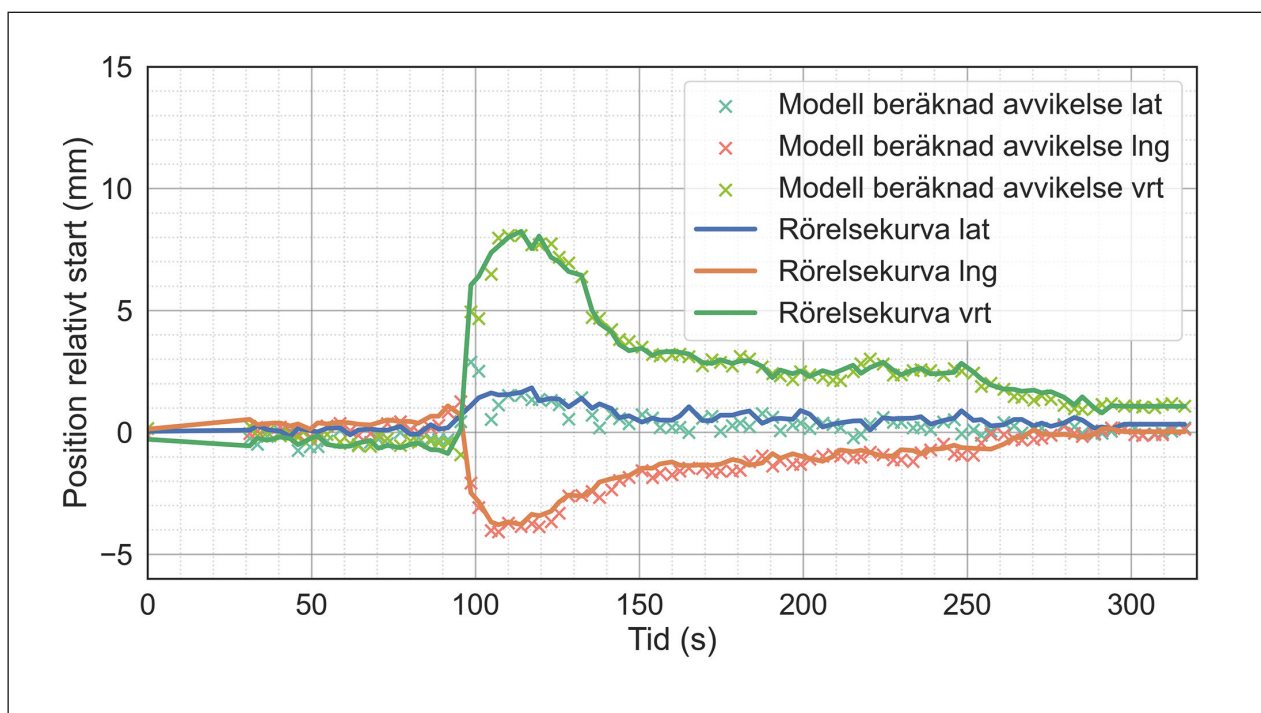
nom att ta röntgenbilder med intervall av tre till sju sekunder. Ett krav för att kunna utföra rörelsekompenserad behandling är att tumören, eller en markör, är synlig på röntgenbilderna. För rörelse korrelerad med andning används också dioder som emitterar ljus (LED). Dioderna placeras på patientens buk och bröstkorg och patientens andningsrörelse korreleras med tumörens rörelse med hjälp av algoritmen som heter Synchrony. Rörelsekomensationen sker därefter utefter patientens andning eftersom denna kan avläsas kontinuerligt, och algoritmen uppdaterar korrelationen mot tumören efter hand som nya röntgenbilder tas. För rörelser som inte är korrelerade med andning, exempelvis prostata, sker bildtagning med cirka tre sekunders intervall och om tumören har flyttat sig så som uppmätt med de inplanterade markörerna, omformas fältet snabbt med de lufttrycksstyrda och sex mm breda kollimatorbladen. Kollimatorbladen kan öppnas eller stängas på cirka 20 ms. Behandlingen sker heliskt, vilket innebär att behandlingsbrits med patient rör sig genom behandlingsmaskin samtidigt som strålacelektor roterar kontinuerligt, likt en DT.



KVALITETSSÄKRING AV TEKNIK

Det finns ett par forskargrupper som verifierat tekniken och mätt dess precision med gott resultat^{2,5}. Inmätning i vår klinik genomfördes främst med mätfantom kallat Delta4 (Scandidos, Uppsala, Sverige) monterat på ett rörelsefantom HexaMotion (Scandidos, Uppsala, Sverige). Kvalitetssäkring skedde i flera delmoment.

1. Fantomet förflyttades till och var stilla i den största förväntade rörelseamplituden och mätning utan ytterligare rörelse jämfördes med förväntad dosfördelning.
2. Rörelsekurvor från kliniskt behandlade prostatapatienter



Figur 1: Rörelsekurva (Trace) och Synchrony (model) beräknad avvikelse (offset) från startposition för x-axel (lateral), y-axel (longitudinellt) samt z-axel (vertikalt). Rörelsekurva användes för att styra HexaMotion. Model offset inhämtades från log-filer.

ter⁶ användas för att mäta teknikens förmåga att leverera dos under rörelse i ett verkligt scenario.

3. Periodisk rörelse, anpassade liknande sinusvåg.
4. Rörelsekurvor från kliniskt publicerat materiel uppmättes, med olika typer av rotationer och med introducerade avbrott samt andra kliniskt relevanta anpassningar. Detta genomfördes både för typ av planer som följer slumpmässiga rörelser med markörer, och andningskorrelerad rörelse med och utan markörer.

Samtliga mätningar jämfördes både med beräknad dos utan rörelse och med uppmätt dos vid rörelse av fantom men utan rörelsekompensation, det vill säga så som strålbehandling traditionellt ges. Även en komplett test av hela patientflödet från förberedande bildtagning till utförd strålbehandling genomfördes för att säkerställa överföringar mellan system och genomförbarhet. Sammantaget användes 13 olika dynamiska rörelsekurvor vid mätning och totalt genomfördes 102 olika mätningar. Latensen, det vill säga fördröjningen mellan att en tumörörelse sker och strålfältet har flyttats, i systemet bestämdes med hjälp av loggfiler där tid för bildtagning och början och slut på rörelse av bladkollimator uppmättes. Vid så kallad ultra-hypofraktionerad MRIonly behandling av prostatacancer görs planeringen i en simulerad, eller syntetisk, DT, som tas fram från MRI-sekvenser. Korrektheten i dessa säkerställdes med omberäkningar och verifikationer. Överensstämmelse mellan planerad och levererad dos mättes med gamma pass rate (GPR).

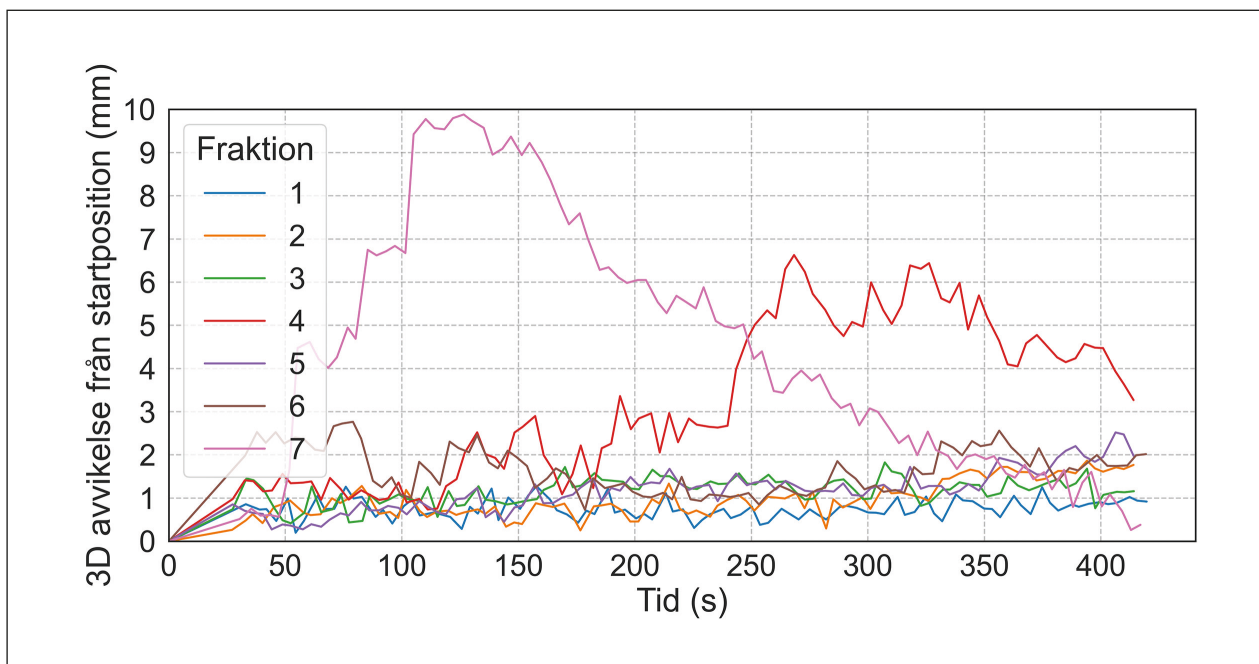
KLINISK INTRODUKTION I PROSTATA

Då tekniken innebär ändrade arbetssätt involverades personal på behandlingsmaskin tidigt i processen och utbildningar och

test genomfördes flera gånger. Dosplan planerades med sju mm marginal från prostata ritat på MRT underlag med 42,7 Gy totaldos uppdelad på sju fraktioner. Totalt tre guldmarkörer, 5 mm långa, inplanterades före behandling för att följa prostatans rörelse, dessa markörer användes redan i klinisk rutin för denna diagnos för positionering före behandling. Underlaget för dosplanering och referensen vid positionering var en syntetisk DT genererad med deep learning från flera MRT-sekvenser med kommersiell mjukvara (Spectronics Medical, Helsingborg). Vid behandling positionerades patienten först med ytscanning (Crad, Uppsala), följt av DT-bildtagning med behandlingsmaskin inbyggda röntgensystem. Efter registrering mot referensunderlag och britskorrektion, byttes läge till rörelsekompensering. Under ett varv togs slärröntgen-bilder och algoritmens förmåga att korrekt identifiera markörerna på underlaget verifierades manuellt. Med godkänt resultat genomfördes behandlingen normalt utan några avbrott.

KLINISK INTRODUKTION I LUNGTUMÖR

Rörelsekompensation till lunga genomfördes utan markörer, vilket krävde att tumören fanns fritt i lungparenkym så att algoritmen säkert skulle kunna identifiera dess placering utifrån slärröntgenbilder. Patienten planerades till totalt 45 Gy uppdelat på tre fraktioner med så kallad stereotaktisk teknik, vilket innebär att tumör med marginal får minst 45 Gy med inhomogen dosfördelning upp till 60 Gy i mitten av tumör. Definition och inritning av tumör skedde på DT-underlag inhämtad i 4D, alltså tidsupplöst (4D-DT). Tumörens mittersta läge i andningen, det vill säga mitt emellan utandat och inandat läge, identifierades och användes som planerings- och inritningsunderlag. Vid behandling positionerades patienten



Figur 2: 3D ojusterad position från startvärde för samtliga fraktioner av en hypofraktionerad prostatabehandling. Under behandling kompenseras rörelsen med en osäkerhet på 1.0 mm. Position var beräknad av Synchrony modell med 6 slätröntgen i kV kvalitet per gantry-varv med rotationstid på 24s.

initialt med ytscanning, följt av fastsättning av LED-dioder för andningsmätning. Därefter verifierades patientens läge med den inbyggda DT:n som jämfördes mot referens-DT i mittposition. I rörelsekompenstringläge genomfördes minst ett varv bildtagning med slätröntgen följt av utvärdering av bildvinklars förmåga att urskilja tumör i lunga samt eventuell justering av bildvinklar. Totalt användes sex bildvinklar. Algoritmens förmåga att identifiera tumör på slätröntgen verifierades av läkare, behandlingspersonal och sjukhusfysiker innan behandlingen startade med rörelsekompenstring. Toleranser och parametrar kontrollerades innan strålbehandling startades, därefter styrde systemet strålen efter prostatans rörelse och behandlingspersonal övervakade att markörer identifierades korrekt av modellen.

SÅ BLEV RESULTATET

Tekniken kompenserar verkliga rörelsekurvor för prostatacancer väl, exempel i figur 1. Rörelsekurvorna var utvalda för att innehålla relativt mycket rörelse. Skillnad i bedömt läge på fantomet jämfört med det faktiska läget kvantifierades med root mean square error (RMSE) och var i medel 0,8 ($\sigma = 0,2$) mm.

Kliniskt relevanta rörelsekurvor med och utan roterat fantom visade god kompensation med lutning och tippning (engelska: roll och pitch) inom sju grader med Synchrony med GPR 90,3 – 100 % jämfört med statisk plan (dvs utan kompensation av rörelse) 20,5 – 72,0 %.

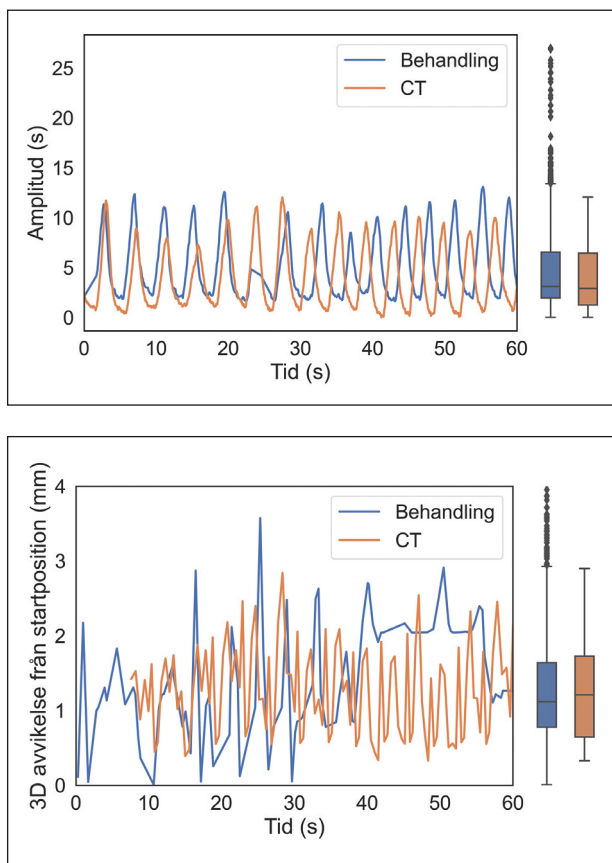
3D gamma mättes som gamma pass rate (GPR) med 3 % 2 mm och 15 % doströskel, i enlighet med klinisk rutin. GPR mellan mätt och planerad dos för statistiska positioner var 83,4 – 100 % där en positionsavvikelse på 30 mm var enda mätning utanför kliniska toleranser. Systemets latens bestämdes till cirka 610 ms vilket är under tillverkarnas angivna på 1,5 s.

KVALITETSKONTROLLER – PROSTATA

Patientspecifik kvalitetskontroll genomfördes med Delta4 och Hexamotion med rörelsekurva och patientens dosplan. Onlinegranskning skedde av sjukhusfysiker, behandlingspersonal och läkare vid första fraktion samt sjukhusfysiker och behandlingspersonal resterande fraktioner. Efter varje fraktion granskades levererad behandling och slätröntgenbilder. Första patientens median och omfattning av rörelse var för sju fraktioner 2,0 – 3,8 mm, 1,3 – 2,8 mm, 1,7 – 4,1 mm, 2,2 – 5,2 mm, 1,7 – 3,4 mm, 2,7 – 4,5 mm, och 1,7 – 9,5 mm (figur 2). Den största avvikelsen var i kraniell och ventral riktning. Behandlingsfraktionerna tog mellan 22 och 30 minuter från patients ankomst till att patient lämnade rummet, en normal tidsbokning på denna typ av behandlingsmaskin är 20 minuter.

KVALITETSKONTROLLER – LUNGTUMÖR

Patientspecifik kvalitetskontroll genomfördes med Delta4 och Hexamotion med en rörelsekurva och patientens dosplan. Onlinegranskning av upplägg och detektering av tumör på slätröntgen skedde av sjukfysiker, behandlingspersonal och läkare vid samtliga fraktioner. Efter varje fraktion granskades levererad behandling och slätröntgenbilder. Den första patientens medelavvikelse i 3D från startpositionen för de tre fraktionerna var 3,1 mm, och tumörens rörelse låg inom 4,5 mm 95 % av tiden. Detta skall jämföras med rörelsen på 4D-DT där rörelseamplituden var under 2 mm hela tiden, och inom 1,2 mm 95 % av tiden. Algoritmens egna beräknade osäkerhet var i 95 % av positionerna inom 1,1 mm när slätröntgen och rörelsemodell jämfördes. Behandling pausades en gång manuellt för att justera en bildvinkel, i övrigt genomfördes behandling utan avbrott. Behandlingsfraktionerna varade 35 – 45 minuter från att patienten gick i rummet tills patient lämnade rummet.



Figur 3: Jämförelse av andningsamplituder (topp) och tumöravvikelse från startposition (botten) från CT bildtagningstillfälle och vid behandlingsfraktion 3. Tumöravvikelse för CT beräknades på 4D-CT och skalades från andningsamplituder. Boxplot representerar hela behandlingens fördelning med visualisering för de initiala 60 s i linjegrav.

DISKUSSION OCH KONKLUSION

Rörelsekompensering med Synchrony är en stabil teknik för att omforma strålfältet och följa rörelse hos prostata och lungor under behandling. Kompensering för rörelse skedde med precision ned till 1–1,5 mm för prostata och 1 – 2 mm för lungor för de första två patienterna, och tekniken kan användas för behandling med nuvarande klinisk rutin för prostata med inopererade markörer och för tumör i lunga som kan identifieras på slätröntgen. Jämfört med andra strålbehandlingstekniker för prostatacancer tar tekniken längre tid än motsvarande behandling en på en konventionell strålbehandlingsapparat men möjliggör högre precision. Eventuellt ska patienter som är extra känsliga för stråldos till närliggande riskorgan prioriteras eller patienter med andra utmaningar.

För små tumörer i lunga har tekniken potential att minska strålvolymer och därmed biverkningar från strålbehandlingen. En klinisk prospektiv studie planeras för att utvärdera dosimetrisk och geometrisk precision med olika rörelsekompenenserade tekniker, med förhoppning att minska strålvolymer.

När strålbehandling ändras i realtid blir frågeställningar kring rapportering av dos och strålplan, samt patient-specifik kvalitetssäkring av extra stor betydelse. Dessa frågor är kopplade till framtidens individualiserade strålbehandling, där anpassning för tumörrörelse under och mellan behandlingsfraktioner sker, och strålplan uppdateras för att kompensera för respons på behandling. Det kan ses som nästa steg av bildstyrd strålbehandling (eng: Image Guided Radiotherapy – IGRT). Dessa framtida tekniker ställer andra krav på kvalitetssäkring, lagstiftning, mjukvarusystem och utbildning hos personal för att kunna genomföra den bästa behandlingen till alla patienter inom rimliga tidsluckor. Anpassning till rörelse och daglig anatomi kräver att rimlighetsbedömningar ska kunna göras i realtid likt nu sker på daglig bildtagning, och hur vi ska anpassa system och utbildning är en utmaning inför framtiden.

REFERENSER

1. Keall PJ, Colvill E, O'Brien R, et al. Electromagnetic-Guided MLC Tracking Radiation Therapy for Prostate Cancer Patients: Prospective Clinical Trial Results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018 Jun 1;101(2):387-395.
2. Lee G, Kyoungkeun J, Wolfgang AT. Commissioning and routine quality assurance of the radixact synchrony system. *Medical Physics.* 2021.
3. Eric S, Matt B, Dylan C, et al. Feasibility of real-time motion management with helical tomotherapy. *Medical Physics.* 2018.
4. Chen GP, An T, Keiper T, et al. Technical Note: Comprehensive performance tests of the first clinical real-time motion tracking and compensation system using MLC and jaws. *Medical Physics.* 2020.
5. Chen GP, An T, Lindsay P, et al. Clinical Implementation and Initial Experience of Real-Time Motion Tracking With Jaws and Multileaf Collimator During Helical Tomotherapy Delivery. *Practical radiation oncology.* 2021.
6. Ballhausen H, Li M, Belka C. The ProMotion LMU dataset, prostate intra-fraction motion recorded by transperineal ultrasound. *Scientific Data.* 2019 2019/11/11;6(1):269.

ANDRÉ HARALDSSON, FIL. DR., VO HEMATOLOGI, ONKOLOGI OCH STRÅLNINGSFYSIK, SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS, LUND OCH MEDICINSK STRÅLNINGSFYSIK, LUNDS UNIVERSITET, ANDRE.ANGHEDE_HARALDSSON@MED.LU.SE



TOBIAS POMMER, FIL. DR., VO HEMATOLOGI, ONKOLOGI OCH STRÅLNINGSFYSIK, SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS, LUND TOBIAS.POMMER@SKANE.SE

