Multimodális képalkotás tüdő- és hasi sztereotaxiás ablatív radioterápia során: a cine MRI-mérésektől a 3D/4D CBCT-n át a kezelés alatti kV-os képi verifikációig

KISIVÁN KATALIN¹, MIOVECZ ÁDÁM¹, GUGYERÁS DÁNIEL¹, TAKÁCS ALÍZ¹, FARKAS ANDREA¹, GLAVÁK CSABA^{1,3}, KOVÁCS PÉTER¹, AN-TAL GERGELY^{1,3}, LÁSZLÓ ZOLTÁN¹, VALLYON MÁRTA¹, CSELIK ZSOLT³, PETŐNÉ CSIMA MELINDA², GULYBÁN ÁKOS⁴, HADJIEV JANAKI¹, LAKOSI FERENC¹

¹Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Dr. Baka József Központ, Onkoradiológia, ²Kaposvári Egyetem, Pedagógiai Kar, Kaposvár, ³Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház Közép-dunántúli Regionális Onkológiai Centrum, Veszprém, ⁴Europe Hospitals, Department of Radiation Oncology, Brüsszel, Belgium

Levelezési cím:

Dr. Lakosi Ferenc, Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Dr. Baka József Központ, Onkoradiológia, 7400 Kaposvár, Guba Sándor u. 40. Tel.: 82/502-000, +3630/655-4043, e-mail: lakosiferenc@yahoo.com

Célunk a lineáris gyorsítón végzett tüdő- és hasi sztereotaxiás ablatív radioterápia (SABR) kezelési és verifikációs protokolljainak bemutatása. Kezeléseink során mind a térfogati képalkotás (3D/4D cone beam CT/CT), mind a kezelés alatti kilovoltos tumormozgás-ellenőrzés kombinálható, melyek a sugárterápiás munkafolyamat valamennyi fázisának ellenőrzését lehetővé teszik. A legoptimálisabb kV-os képi akvizíciók irányát – melyből a tumor vetülete jól kivehető – definiáltuk. A mozgáselemzéseket kiegészítendő, kezelési pozícióban végzett folytonos, ún. "cine" MRI-n mért tumorelmozdulások jól korrelálnak a 4D CBCT-n mértekkel, mely így kiváló eszköz az SABR kezelési-verifikációs technika megválasztásában. A hasi céltérfogatoknál a jelenlegi 3D térfogati képalkotás korlátozott képminősége miatt markerkövetést és ugyancsak cine MRI-t preferálunk. Szelektált tüdő-SABR esetekben (>8 mm mozgás) légzéskapuzással a rizikószervek dózisterhelése (tüdők – GTV, mellkasfal, máj) csökkenthető, de minimálisan kétszer hosszabb kezelési időt igényel, mint a szabadlégzéses technika. Magy Onkol 63:116-124, 2019

Kulcsszavak: sztereotaxiás ablatív sugárkezelés, képvezérelt sugárterápia, cine MRI, cone-beam CT

Közlésre érkezett: 2018. október 29. Elfogadva: 2019. január 10.

Our aim was to present our treatment and verification protocols of linear accelerator-based lung and abdominal stereotactic ablative radiotherapy (SABR). During our treatments both the volumetric imaging (3D/4D CBCT/CT) and triggered kV intrafractional tumor motion control could be combined allowing a full control on the whole workflow. The most optimal kV directions from which the tumor is well detectable were defined. Tumor movements measured on cine MRI in treatment position correlated well with the ones on 4D CBCT, thus cine MRI is considered an excellent device to pre-select the appropriate image/treatment verification SABR protocol. In abdominal targets implanted markers and cine MRI are preferred due to limited image quality of CBCT with the current version. In selected lung SABR cases (>8mm motion) the dose delivery of organs at risk (lungs – GTV, chest wall) could be reduced compared to free breathing conditions, however, the treatment time is at least two-folds higher.

Kisiván K, Miovecz Á, Gugyerás D, Takács A, Farkas A, Glavák C, Kovács P, Antal G, László Z, Vallyon M, Cselik Z, Petőné Csima M, Gulybán Á, Hadjiev J, Lakosi F. Multimodal imaging during lung and abdominal stereotactic ablative radiotherapy: from cine MRI through 3D/4D CBCT to intrafractional kV verification. Magy Onkol 63:116–124, 2019

Keywords: image-guided radiation therapy, stereotactic ablative radiation therapy, cine MRI, cone-beam CT

BEVEZETÉS

A sugárterápia technikai fejlődése lehetővé tette az extrakraniális sztereotaxiás ablatív radioterápiát (SABR), mely nagy dózisokat, magas precizitással, alacsony (<10) frakciószámban, szándékolt, célzott inhomogenitással ad le a koponyán kívüli céltérfogatokra (1–3). Az SABR kezelések száma és indikációja folyamatosan bővül világszerte (1–5). 2016 februárjától intézetünkben is rutinszerűen alkalmazott kezelési metódus, növekvő esetszámmal, klinikai vizsgálatokkal (OGYÉI: 5838/2017, 69293/2017, 5301/2018). Az SABR során kiemelt fontosságú, hogy mind a tumor, mind a rizikószervek mozgásáról, egymáshoz való viszonyáról pontos információnk legyen, mert a dózisgradiens a céltérfogat körül rendkívül meredek, és egy kezeléssel a teljes dózis 1/4-1/5-e leadásra kerül. A tervezéses CT-hez képest a céltérfogat és rizikószerv viszonya drámai módon megváltozhat az egyes frakciók között, sőt akár a kezelés alatt is, mely potenciálisan befolyásolhatja a várt dozimetriai, illetve klinikai eredményeket (6-8). A cine MRI-t (9) rutinszerűen alkalmazzuk a tumor mozgáselemzéséhez, kiegészítve ezzel a 3D cone beam CT-t (CBCT), a 4D-CBCT-t és a kezelés alatti kilovoltos (kV) tumormozgás-követést (Advanced IGRT & Motion szoftvercsomag, Varian, TrueBeam 2.5). Így az SABR kezeléseink során mind a térfogati képalkotás, mind a kezelés alatti passzív tumormozgás-követés kombinálható.

1. TÁBLÁZAT. Az intézetünkben 2016. 02. 01. és 2018. 08. 31. között tüdő- és hasi lokalizációkban VMAT-alapú extrakraniális SABR-rel kezelt betegek daganatlokalizáció, kor, nem és kezelési jellemzők szerinti megoszlása

Jellemzők (45 beteg*/49 góc)	Frakcionálási séma (Gy)	N
Tüdő (34 beteg/36 góc) (primer n=23, áttét n=13)	8×7,5 Gy	13/36 (36%)
Férfi/nő: 19/15 Átlagéletkor: 69 év (52–83)	4-5×12 Gy	13/36 (36%)
18 alsó/18 felső lebeny Átlagos tumorméret: 24 mm (9–50)	Egyéb	10/36 (28%)
Hasnyálmirigy (n=5) Férfi/nő: 2/3 Átlagéletkor: 67 év (52–84) Átlagos tumorméret: 41 mm (26–60)	5×5-6,4 Gy	5/5
Máj (5 beteg/5 góc)	5–7×6 Gy	2/5
Férfi/nő: 4/1	6×7,5 Gy	2/5
Átlagéletkor: 65 év (53–81) Átlagos tumorméret: 37 mm (20–90)	5×9 Gy	1/5
Nyirokcsomó (3 beteg/3 góc) Férfi/nő: 2/1 Átlagéletkor: 63 év (40–80) Átlagos tumorméret: 27 mm (21–34)	5×5-6 Gy	3/3

Gy: Gray . *Két betegnél szimultán áttétek két különböző szervben (máj-nyirokcsomó, máj-tüdő) Publikációnk célja 1) az SABR során használt képalkotó módszerek bemutatása, 2) cine MRI-mérések összehasonlítása a 4D CBCT/4D CT adatokkal, 3) a kezelés alatti kilovoltos (IMR) verifikáció problémaköre és optimalizálása, 4) munkaidő-analízis és ezen felül 5) gating (légzéskapuzás) vs. szabadlégzés-alapú (ún. internal target volume [ITV]) kezelések dozimetriai összehasonlítása tüdő-SABR esetén.

ANYAG ÉS MÓDSZER, BETEGEK

2016. február és 2018. augusztus 31. között 45 betegnél 49 léziót kezeltünk VMAT-alapú extrakraniális SABR-rel (Varian TrueBeam v2.5, Eclipse v13, AAA algoritmus, 6 MV flattening filter-free (FFF) ívek, Varian, Palo Alto, CA, USA) tüdő és hasi lokalizációkban. A beteg- és kezelési jellemzőket az 1. *táblázatban* foglaltuk össze. A kezelt tumorok csaknem a fele tüdő lokalizációjú volt.

Az immobilizáció a tüdő-, illetve hasi SABR kezeléseknél termoplasztikus maszkkal történt, középső és alsó lebenyi daganatoknál, valamint májáttéteknél diafragmakompresszorral kombinálva, hogy csökkentsük a tumor mozgását. Ez utóbbi egy styrofoam blokk, melyet az epigasztriális-para-umbilikális régióba helyeztünk fel kilégzésben a termoplasztikus maszk alá (kiegészítő 1. ábra) (10). Az előkészítés kötelező részét képezi a 4D CBCT, ill. 4D CT (1. ábra). A kontrasztanyagos 4D CT-t hasi lokalizációkban preferáljuk, mivel a CBCT képminősége a jelenlegi verzióval nem megfelelő. Kiegészítő vizsgálatként 2D cine MR-vizsgálatokat (Siemens Biograph mMRI PET/MRI, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany, 3T) is végeztünk (1. ábra) terápiás pozícióban. A cine MRI során szagittális és koronális síkban végzünk dinamikus méréseket a következő paraméterekkel: TR 351 ms, TE 1 ms, Flip Angle (FA) 8°, field of view (FOV) 350 mm, szeletvastagság/spacing 20/0 mm, 1 szelet, 50 mérés, 18 s. A kezelésverifikációs stratégia a tumor elhelyezkedésének és a tumormozgás mértékének a függvénye (kiegészítő 2. ábra)

A rekonstruált 4D CT/CBCT-ken mind a 10 légzési fázisban bekontúroztuk a makroszkópos daganatot (gross tumor volume, GTV), melyek összegéből képeztük a daganat mozgásspektrumát reprezentáló internal target volume-ot (ITV). A tervezési céltérfogatot (planning target volume, PTV) az ITVhez adott 5 mm-es biztonsági margó hozzáadásával képeztük. A mozgás mértékétől, a légzésmintázattól, a beteg-együttműködéstől és a dozimetriai eredményektől tesszük függővé, hogy a kezelés ITV alapon vagy légzéskapuzással történjen. ITV-alapú terv esetén szabadlégzésben kezelünk, míg légzéskapuzáskor a kilégzés azon fázisait választjuk ki (fázisalapú kapuzás), ahol viszonylagosan hosszan tartózkodik a daganat (plateau). Kapuzáskor egy reflexiós doboz van a beteg hasán/ mellkasán, melynek mozgását követi a gép légzésfigyelője (real-time position management, RPM), így generálva le a légzési görbét. Kezelés előtt beállítjuk a terv alapján, hogy mely fázisokban történjen a kezelés, ezután a sugárnyaláb automatikusan csak a megfelelő légzőfázisokban kapcsol be. ITV-alapú terv esetén 3D CBCT-vel, légzéskapuzott terv



1. ÁBRA. Koronális és szagittális síkú cine MRI (fent) és 4D CT (lent) szinkron jobb alsó lebenyi tüdő- (sárga) és duplex májáttét (kék) esetén. Figyeljük meg a cine MRI nyújtotta lágyrészszöveti többletinformációt a májban (nyilak)

esetén 4D CBCT-vel történik a kezelésverifikáció, mivel utóbbi esetben nagyfokú kiindulási eltérés ("baseline shift") fordulhat elő. Mindkét esetben kezelés közben is ellenőrizzük a tumor helyzetét kilovoltos (kV) képi verifikációval (intrafractional motion review, IMR), mely során meghatározott szögenként (min. 10 fok) vagy másodpercenként (time triggering, min. 3 s) történik felvételezés. Az IMR-felvételeken a berajzolt ITV-PTV megjeleníthető ("overlay structure" – borító struktúra), így azonnali vizuális visszajelzésünk van arról, hogy a daganat bent van a céltérfogatban vagy sem, amikor is szükségtelen a korrekció (2. ábra). Amennyiben szükséges, a korrekció lehet ún. 2D-3D illesztéssel, vagy ha nagy szisztematikus eltérést tapasztalunk, a kezelés megállításával és ismételt CBCT-vel. Előbbi esetben a referenciakép a 3D (tervezéses) CT, melyből az adott szögnek megfelelően generált DRR-t veti össze a rendszer a kV-os aktuális képpel. Az IMR markerkövetésre is képes, mely lehet aranymarker, sebészi klip, lipiodol, embolizációs spirál vagy sztent (3. ábra), ami a tumorban vagy annak közelében helyezkedik el. Amennyiben a marker az

előre meghatározott toleranciahatáron vagy borító struktúrán kívülre kerül, a kezelés automatikusan leáll, vagy manuálisan megszakítható. Time trigger funkcióban a kezelés bármely szögből megállítható, és kezelés leadása nélkül kvázi valós időben figyelhetjük meg a daganat vagy jelölő elmozdulását és viszonyát a PTV-hez vagy a referenciaponthoz képest. Ezt akár kezelés előtt, akár kezelés közben megtehetjük, megkülönböztetve a pillanatnyi, random elmozdulásokat a szisztematikustól. Légzéskapuzott terv esetén a sugárnyaláb bekapcsolásakor készül IMR.

Elemzés

Leíró statisztika történt az alkalmazott verifikációs módszerekről. A verifikációs képalkotók (3D CBCT vs. 4D CBCT, cine MRI vs. 4D CT) képminőségét radiográfus és sugárterápiás szakorvos konszenzusa (KK, LF) alapján egy 1–4 pontozási skálán (1: kiváló, 2: elfogadható, 3: gyenge, pontosság kétséges, 4: inadekvát) értékeltük ki a céltérfogatra, jelölőkre és – hasi lokalizáció esetén – a rizikószervekre nézve is.



2. ÁBRA. kV-os képi verifikáció, problémaköre és optimalizálása. A gantry forgása miatt a kV-os projekció szöge folyamatosan változik, következményesen a struktúrák összevetülése (pl. szív, gerinc, bordák, mellkasfal) nem teszi lehetővé a tumor vizualizációját a teljes kezelési ív alatt. Megoldás: a 100%-os tumorvizualizációt lefedő szögtartományoknak megfelelően létrehozott mini verifikációs ívvel (zöld nyilak) indul a kezelés. ITV-alapú kezelés (jobbra), légzéskapuzott kezelés (balra). Jól látható, hogy a daganat mindkét esetben konzisztensen a PTV (zöld) kontúrban marad

Tíz betegnél (6 tüdő-, 4 hasi lokalizáció) mértük meg a tumor tömegközéppontjának maximális elmozdulásait x, y, z irányban mind a 4D CBCT/CT-n, mind a cine MRI-n. Az előbbiek automatikusan kiolvashatók a tervezőrendszerből, míg az utóbbiakat két radiográfus mérte meg (KK, MÁ) manuálisan a radiológiai képkezelő felületen (E-RAD PACS) retrospektíven. Kapcsolatuk jellemzésére korrelációanalízist végeztünk.

Az IMR során két fő kérdés volt, látható-e a daganat a kV képeken, és ha igen, mely vetületekből. A VMAT (forgómezős besugárzás) során ugyanis a kV sugárforrás helyzete a beteghez és a tumorhoz képest változik. Ennek eredményeképp előfordulhat olyan eset, illetve szögtartomány, ahol a szummációs kV-képen a struktúrák összevetülése (pl. szív, gerinc, bordák, mellkasfal) nem teszi lehetővé a tumor vizualizációját. Legrosszabb esetben akár csak a kezelés második felében "bukkan fel" a tumor *(2. ábra).* A jelenleg elérhető konfigurációkban erre a problémára még nincs megoldás, így intézetünkben ennek kompenzálására tűztük ki célnak az optimális szögtartomány kijelölését és ennek megfelelő verifikációs stratégia kidolgozását.

Az ITV vs. kapuzás dozimetriai összehasonlítását 10, perifériás tüdőtumorral bíró betegnél végeztük el, akiknél 8 mm elmozdulás volt mérhető. Ebből három betegnél történt ténylegesen a kezelés légzéskapuzással. A következő rizikószervek dozimetriai paramétereit hasonlítottuk össze: tüdő – GTV: V5-10-12,5-20 Gy, máj D0,5 cm³, mellkasfal V30Gy (cm³). Összehasonlító elemzéshez páros t-tesztet végeztünk.

A kapuzott, illetve szabadlégzéses kezelések munkaidejét három fázisban mértük: 1. előkészítési idő (CBCT kezdetétől az első ív indulásáig), 2. technikai idő (a kezelési ívek közötti idő), 3. teljes kezelési idő (CBCT kezdete – utolsó kezelési ív vége). Az összehasonlítást kétmintás t-teszttel végeztük.

A statisztikai adatfeldolgozáshoz Microsoft Excel, ill. SPSS v20 programokat használtuk, p<0,05 statisztikai szignifikanciaszinttel.

EREDMÉNYEK

Az SABR munkafolyamat során alkalmazott képalkotó módszereket a *2. táblázatban* foglaltuk össze.

Mind a céltérfogat, mind a rizikószervek jobban vizualizálhatók voltak a 3D CBCT-n, mint a 4D CBCT-n. Míg a tüdőben a gyengébb képminőség is elégséges a céltérfogat pontos definíciójához, addig a hasban mind a céltérfogat, mind a rizikószervek pontos ábrázolása korlátozott, elsősorban a bélgázok okozta műtermékek miatt *(kiegészítő 1. táblázat).* A cine MRI mind a céltérfogat, mind a rizikószervek definícióját javítja a kontrasztanyagos 4D CT-hez képest. A markerek függetlenül a térfogati képalkotás módszerétől kiválóan ábrázolódnak.

Tüdőlokalizációban a céltérfogatok 89%-át (32/36) ITV alapon kezeltük. A légzéskapuzással kezelt 3 betegnél (4 lézió) diafragmakompresszió mellett is 1,7–3 cm nagyságú longitudinális elmozdulásokat mértünk. Emellett a következő klinikai kihívásokkal szembesültünk: 1) ellenoldali szimultán lokoregionális emlőirradiáció, 2) bal oldali tüdőeltávolítás utáni jobb alsó lebenyi (>3 cm) recidíva atípusos szegmentreszekciót követően, 3) bal roncstüdő, korábbi mediasztinális RT és 3 vonalbeli kemoterápia után jelentkező jobb oldali duplex tüdőáttét.



3. ÁBRA. Jelölők IMR során. CT (bal), kV (jobb): sebészi klip (zöld) mellett májáttét (piros) (1. sor), lipiodolos infiltráció (narancssárga) nyirokcsomóban, PTV (piros) (2. sor), aranymarker axilláris nyirokcsomóáttétben (3. sor), epeúti sztent (4. sor)

Képal	kotók	Tüdő (n=36)	Hasnyálmirigy (n=5)	Máj (n=5)	Nyirokcsomó (n=3)
Előkészítés	4D CT	1	1	1	1
	4D CBCT	26	2	1	1
	Cine MR	10	2	5	2
Kezelés előtt	3D CBCT	34	4	5	3
	4D CBCT	2	1	0	0
Kezelés alatt	IMR	34	2	2	2
	IMR*	0	2	1	2
Kezelés után	3D CBCT	4	0	1	1

2. TÁBLÁZAT. Képalkotás SABR során

Az SABR munkafolyamat során alkalmazott képalkotó módszerek. CBCT: cone beam CT, IMR: kezelés alatti kV-os képalkotás.*markerkövetéssel

A tíz vizsgált lézió maximális tömegközéppont-elmozdulásai szupero-inferior (SI) és antero-poszterior (AP) irányban voltak a legnagyobbak. A 4D CBCT/CT-n regisztrált értékek jól korreláltak a cine MRI-n mértekkel ezen irányokban: 0,95 (0,2–2,5) vs. 1,17 cm (0,8–2,7) (r: 0,94); 0,28 (0–0,5) vs. 0,24 cm (0–0,2) (r: 0,77). Laterális irányokban a korreláció nem volt szignifikáns: 0,19 (0–0,5) vs. 0,23 (0–0,6) (r: 0,62) (4. ábra).

Tüdő-SABR esetén az IMR-en a léziók 94,5%-a (34/36) jól látható volt, és valamennyi frakciónál respektálták az overlay PTV határait. A két nem látható lézió mérete 9, ill. 11 mm volt. A legjobb kV-os szögtartományok, melyekből a tüdőlézió konzekvensen, összevetüléstől mentesen, jól ábrázolódik, lokalizációfüggő: bal, ill. jobb oldali poszte-

3. TÁBLÁZAT. Dozimetriai paraméterek: ITV vs. légzéskapuzás					
Paraméter	ITV		Légzéskapuzás		
	Átlag	SD	Átlag	SD	- p-ertek
PTV, cm ³	60,93	29,39	40,77	20,72	0,001
Tüdők-GTV (Gy)					
V5	21,00	6,45	17,39	5,99	0,000
V10	12,60	4,41	9,22	3,43	0,000
V12,5	8,74	4,49	5,98	3,29	0,001
V20	4,97	1,50	3,42	1,26	0,001
Dátlag (Gy)	4,19	0,97	3,22	0,90	0,000
Máj					
D0,5 cm ³	11,53	15,90	5,07	7,46	0,068
Mellkasfal					
V30Gy (cm³)	16,76	11,12	8,96	7,81	0,01

ro-laterális elváltozás esetén 179-90°, ill. 270-181°, bal, ill. jobb antero-laterális elváltozás esetén 90°-0°, ill. 270°-0° *(2. ábra).* E gantrytartományoknak megfelelően a két fél ív mellé egy harmadik, ún. verifikációs kezelési ívet hoztunk létre. Ezzel a harmadik ívvel indítjuk a kezelést, amelyet 2017 novembere óta valós idejű fluoroszkópiával (időtriggerelés) egészítünk ki. A dozimetriai elemzés alapján átlagosan 20 cm³-rel kisebb volt a PTV (60,9±29,4 vs. 40,8±20,7 cm³, p=0,001) légzéskapuzással, a máj kivételével valamennyi rizikószerv dozimetriai paramétere szignifikánsan javult az ITV-alapú kezelésekhez képest *(3. táblázat).*

A hasnyálmirigyrákos betegek 80%-át (4/5) ITV-alapú tervvel kezeltük, köztük kettőt markerkövetéssel (sebészi klip) kombinálva. A sebészi klipek nem mutattak a kezelés alatt érdemi elmozdulást. Egy hasnyálmirigytest-tumoros nőbetegnél légzéskapuzás mellett döntöttünk, mivel a szabadlégzés során a légzési fázisok közel felében a gyomor jelentős átfedésbe került a céltérfogattal (kiegészítő *3. ábra).*

A máj- és recidív nyirokcsomóáttétes betegeket kizárólag ITV-alapú tervvel irradiáltuk, közülük kettőt-kettőt markerkövetéssel kombinálva. Az axilláris nyirokcsomónál aranymarkert, a hasi nyirokcsomó esetében pedig lipiodolt használtunk jelölőként. Markerbeültetés okozta perioperatív szövődményünk nem volt. A lipiodolos nyirokcsomó mind a CBCT-n, mind a kV-os képi követés során jól elkülöníthető volt. A poszt-CBCT-k alapján a reziduális elmozdítás egy esetben sem haladta meg a 2,5 mm-es toleranciahatárt.

Az átlagos kezelési idő közel a duplája volt légzéskapuzással (perc:másodperc), mint ITV-vel: 20:05±7:37 vs. 12:18±5:42 (p=0,0004) (*4. táblázat*).

MEGBESZÉLÉS

Publikációnkban a lineáris gyorsítóval végzett SABR előkészítési, kezelési és verifikációs metódusait, munkaidő-analízisét és dozimetriai aspektusait mutattuk be tüdő- és hasi lokalizációkban.



Tumorelmozdulás – Vertikális irány (N=10)





Tumorelmozdulás – Longitudinális irány (N=10)

4. ÁBRA. Tumorelmozdulások közti korreláció a 4D CT/CBCT és a cine MRI között

A terápiás pozícióban végzett cine MRI-n mért tumorelmozdulások kiváló korrelációt mutattak a 4D CT-n, ill. 4D CBCT-n mértekkel, különösen a legnagyobb elmozdulást reprezentáló SI irányban (4. ábra). A laterális irányban ez a kapcsolat kevésbé szoros, mely az abszolút eltérések kicsiny volta okozta nagyobb intra- és inter-obszerver variabilitásnak is betudható. A 4D CT és 4D CBCT hátránya, hogy a légzésmintázatról pillanatnyi felvételt mutat, valamint járulékos dózisterheléssel jár. A cine MRI során kvázi tetszőleges ideig vizsgálhatjuk a nyugalmi légzés okozta elmozdulásokat és a hasi kompresszió hatékonyságát. A két különböző időpillanatban és időtartamban végzett vizsgálatok hasonló eredményei arra utalnak, hogy a maszkba épített rekeszi kompresszió hatékony és reprodukálható, így a cine MRI kiváló eszköznek tűnik az SABR kezelési és verifikációs technikájának kiválasztásában (ITV vs. kapuzás). Centrális léziók esetében a szív és nagyerek pumpafunkciója koronális méréseken jól látható, mely lehetővé teszi e rizikószervek körüli biztonsági zóna pontosítását (11). A hasban a cine MRI szerepe még inkább felértékelődik, hiszen a fent említett előnyök mellett kiváló lágyrészszöveti felbontással bír. Az MRI elérhetősége sok esetben korlátozott, költséges, és MRI-kontraindikáció esetén nem használható. Emellett jelenlegi infrastruktúránk 2D leképezései a tervezőrendszerbe közvetlenül nem importálhatók (kognitív fúziót igényel). Számos munkacsoport használja a cine MRI információt mozgó céltérfogatokra (12, 13), sőt a jelenkori sugárterápia új vívmánya, az MRIbe integrált gyorsító (MRI Linac) már a közvetlen terápiás felhasználást is lehetővé teszi (7, 11, 12, 14).

A kezelés alatti tumormozgás ellenőrzése egyes dedikált gépek (Cyberknife, VeroRT) (2, 15) után a lineáris gyorsítón is elérhetővé vált. Az intézetünkben használt intrafrakcionális kV-os képalkotáson az átlagos 24 mm-es tumorméret ellenére a léziók >90%-a látható volt, melyek 100%-a ITV/ PTV-n belül helyezkedett el. Ez indirekten a megtervezett kezeléseink megfelelő minőségbiztosítását is jelenti, különös tekintettel a kapuzott léziókra. Az optimális képi akvizíció irányát – melyből a tumor vetülete jól kivehető – definiáltuk, és a munkafolyamatot úgy igazítottuk, hogy a kezelés ennek megfelelő mini ívvel induljon. A tumor-PTV viszony így azonnal látható, fluoroszkópiával kombinálva a szisztematikus vagy random mozgások elkülöníthetők. A hasban az alacsony denzitású közeg hiánya és a CBCT képminőségének mozgási és gáz műtermékektől való függése miatt a markerbeültetést preferáljuk. A lineáris gyorsító alapú SABR nagy előnye a térfogati képalkotás lehetősége. A CBCT lehetővé teszi a céltérfogat 3D illesztését a tervezéses CT-vel, csökkenti a markerbehelyezéstől való függést, továbbá a normális szövetről elfogadhatóan jó képminőségű információt ad. A belek, rektum, hólyag helyzete és/vagy telítettsége az instrukciós protokollok ellenére szignifikáns változást mutathat, mely potenciálisan ronthatja a megtervezett normálszöveti dóziskritériumokat (6-8, 16). Ennek kiemelt jelentősége van, mert az SABR során kevés számú és nagy frakciódózis kerül

4. TÁBLÁZAT. Munkaidő SABR során					
Munkaidőfázisok (min:sec)		Tüdő (n=36) + hası	nyálmirigy (n=5)	Máj (n=5)	Nyirokcsomó (n=3)
		Kapuzott (5/41)	ITV (36/41)	ITV	ITV
Előkészítés	Átlag	10:17	8:39	9:29	9:39
	Medián	8:36	7:31	8:08	9:18
	Szórás	4:04	3:47	4:09	2:52
Ívek közti	Átlag	1:42	1:38	1:30	1:26
	Medián	1:09	1:00	0:53	1:00
	Szórás	1:32	2:11	2:21	1:13
Teljes idő*	Átlag	20:16	12:21	12:40	13:09
	Medián	20:30	11:01	10:22	13:49
	Szórás	7:37	5:42	6:06	3:15

*p=0,0004

leadásra, mellyel csökken a javítás lehetősége. A fentiekben bemutatott hasnyálmirigy-tumoros nőbeteg esetében a cine MRI, illetve 4D CT alapján a légzéskapuzást tartottuk egyedül kivitelezhetőnek, mivel így a céltérfogattal együtt elmozduló gyomor túldozírozását elkerülhettük. A gyomor aktuális teltségi állapotának felmérése kiemelkedő fontosságú, hiszen a telt gyomor tovább rontaná az egyébként is dozimetriai kihívást jelentő helyzetet. A belek aktuális helyzete is állandóan változhat *(kiegészítő 3. ábra),* ami a CBCT-vel történő ellenőrzés alapján lehetőséget ad az esetleges adaptációra-átfrakcionálásra. A jobb lágyrészszöveti felbontást nyújtó CBCT-fejlesztések (iteratív CBCT) vagy MRI szerepe itt felértékelődik (7, 16).

Saját eredményeink – a szakirodalommal egybehangzóan – azt is mutatják, hogy szelektált populációban légzéskapuzással lényegesen csökkenthető a normális szövetek dózisterhelése az ITV-alapú kezeléshez képest (17–19). Az ITV technika nagy előnye az egyszerűsége, gyorsasága, a beteg jobb komfortérzete. Ezzel a technikával publikált eredmények mind a lokális kontroll (>90%), mind a mellékhatásráta szempontjából összevethetők az olyan kompetitív technikákkal, mint az aktív mozgáskompenzációs stratégiák (kapuzás, daganatkövetés [tracking] vagy légzésvisszatartás [breathhold]) (5). Ez utóbbiakat a közelmúltban publikált európai irányelvek sem sorolják a minimumfeltételek közé (1, 4, 18, 19), de felhívják a figyelmet a fokozott minőségbiztosításra. Ennek megfelelően nem áll rendelkezésünkre egyértelmű betegszelekciós ajánlás a kapuzásra. Pusztán az elmozdulás mértéke nem lehet szelekciós faktor, hiszen a tumor méretét is figyelembe kell vennünk. Hau és mtsai 100 cm³ fölötti tumorméret és >1 cm mozgás esetén láttak csak szignifikáns javulást a tüdő V20-ban (17). A kapuzás legnagyobb hátránya a komplexitása, a megfelelő beteg-közreműködés és hosszabb gépidő igénye. A kezelési idő a saját anyagunkban csaknem kétszerese az ITV-alapú kezeléseknek, de minél szűkebben választjuk meg a kapuzási ablakot, annál hosszabb kezelésre készülhetünk. Intézeti gyakorlatunk során akkor merül fel légzéskapuzás, ha a lézió kompresszió mellett >1 cm-t mozog, a beteg együttműködő és a dózismegkötések nem teljesülnek és/vagy speciális szituáció áll fenn (reirradiáció, egyoldali tüdő, több lézió).

Összefoglalva, az SABR kezelések megtervezéséhez, verifikációjához használt 3D és 4D képalkotó módszereink optimalizált intrafrakcionális kV-os verifikációval a sugárterápiás munkafolyamat valamennyi fázisának kontrollját lehetővé teszik. A kezelési pozícióban végzett cine MRI kiváló módszer a kezelési-verifikációs technika megválasztásához és hasi mozgáselemzésekhez. A hasi céltérfogatoknál a 3D képalkotás korlátozott képminősége miatt markerkövetés javasolt. Szelektált tüdő-SABR esetekben légzéskapuzással a rizikószervek dózisterhelése csökkenthető, de a kezelési idő minimálisan a kétszeresére nő.

IRODALOM

1. De Ruysscher D, Faivre-Finn C, Moeller D, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommendations for planning and delivery of high-dose, high precision radiotherapy for lung cancer. Radiother Oncol 124:1–10, 2017

2. Janvary ZL, Jansen N, Baart V, et al. Clinical outcomes of 130 patients with primary and secondary lung tumors treated with Cyberknife robotic stereo-tactic body radiotherapy. Radiol Oncol 51:178–186, 2017

3. Panje C, Andratschke N, Brunner TB, et al. Stereotactic body radiotherapy for renal cell cancer and pancreatic cancer: Literature review and practice recommendations of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy. Strahlenther Onkol 192:875–885, 2016

4. Guckenberger M, Andratschke N, Dieckmann K, et al. ESTRO ACROP consensus guideline on implementation and practice of stereotactic body radiotherapy for peripherally located early stage non-small cell lung cancer. Radiother Oncol 124:11–17, 2017

5. Verstegen NE, Lagerwaard FJ, Hashemi SMS, et al. Patterns of disease recurrence after SABR for early stage non-small-cell lung cancer: optimizing follow-up schedules for salvage therapy. J Thorac Oncol 10:1195–1200, 2015 6. Wahl M, Descovich M, Shugard E, et al. Interfraction anatomical variability can lead to significantly increased rectal dose for patients undergoing stereotactic body radiotherapy for prostate cancer. Technol Cancer Res Treat 16:178–187, 2017

7. Bohoudi O, Bruynzeel AME, Senan S, et al. Fast and robust online adaptive planning in stereotactic MR-guided adaptive radiation therapy (SMART) for pancreatic cancer. Radiother Oncol 125:439–444, 2017

8. Padgett KR, Simpson GN, Llorente R, et al. Feasibility of adaptive MR-guided stereotactic body radiotherapy (SBRT) of lung tumors. Cureus 10:e2423, 2018

9. Kovacs A, Hadjiev J, Lakosi F, et al. Dynamic MR based analysis of tumor movement in upper and mid lobe localized lung cancer. Pathol Oncol Res 15:269-277, 2009 10. Scorsetti M, Comito T, Tozzi A, et al. Final results of a phase II trial for stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable liver metastases from colorectal cancer. J Cancer Res Clin Oncol 141:543–553, 2014

11. van de Lindt T, Sonke JJ, Nowee M, et al. A self-sorting coronal 4D-MRI method for daily image guidance of liver lesions on an MR-LINAC. Int J Radiat Oncol Biol Phys 102:875–884, 2018

12. Paganelli C, Lee D, Kipritidis J, et al. Feasibility study on 3D image reconstruction from 2D orthogonal cine-MRI for MRI-guided radiotherapy. J Med Imaging Radiat Oncol 62:389–400, 2018

13. Park S, Farah R, Shea SM, et al. Evaluation of lung tumor motion management in radiation therapy with dynamic MRI. Proc SPIE Int Soc Opt Eng 10135:101351R, 2017

14. Bainbridge HE, Menten MJ, Fast MF, et al. Treating locally advanced lung cancer with a 1.5 T MR-Linac – Effects of the magnetic field and irradiation geometry on conventionally fractionated and isotoxic dose-escalated radio-therapy. Radiother Oncol 125:280–285, 2017

15. Depuydt T, Poels K, Verellen D, et al. Treating patients with real-time tumor tracking using the Vero gimbaled linac system: Implementation and first review. Radiother Oncol 112:343–351, 2014

16. Palacios MA, Bohoudi O, Bruynzeel AME, et al. Role of daily plan adaptation in MR-guided stereotactic ablative radiotherapy for adrenal metastases. Int J Radiat Oncol 102:426–433, 2018

17. Hau E, Rains M, Browne L, et al. Minimal benefit of respiratory-gated radiation therapy in the management of thoracic malignancy. J Med Imaging Radiat Oncol 57:704–712, 2013

18. Seppälä J, Suilamo S, Tenhunen M, et al. Dosimetric comparison and evaluation of 4 stereotactic body radiotherapy techniques for the treatment of prostate cancer. Technol Cancer Res Treat 16:238–245, 2017

19. Ehrbar S, Jöhl A, Tartas A, et al. ITV, mid-ventilation, gating or couch tracking – A comparison of respiratory motion-management techniques based on 4D dose calculations. Radiother Oncol 124:80–88, 2017

KIEGÉSZÍTŐ 1. TÁBLÁZAT. A képi verifikáció értékelése			
Ctructúrák	Linac képalkotás		
Stiuktuiak	3D CBCT	4D CBCT	
Tüdő			
Céltérfogat	3 (3–4)	3 (3–4)	
Has			
Céltérfogat	3 (3–4)	2 (1–3)	
Bél	3 (2–3)	2 (1–3)	
Gyomor	3 (2–3)	3 (2–3)	
Jelölők	4 (3–4)	4 (3–4)	



KIEGÉSZÍTŐ 1. ÁBRA. Diafragmakompresszió hőre lágyuló maszk alatt

Szimuláció: 4DCBCT/4DCT/cineMR±Diafragmakompresszió			
Nem	lgen		
Nincs kezelés	>1 cm-es mozgás	≤1 cm-es mozgás	
	4D CBCT+IMR ITV/Légzéskapuzás*	3D CBCT+IMR ITV alapú kezelés	

KIEGÉSZÍTŐ 2. ÁBRA. Képalkotó piramis SABR esetén. IMR (intrafractional motion review): kV-os képi verifikáció kezelés alatt



KIEGÉSZÍTŐ 3. ÁBRA. Normális szövetek vizualizációjának fontossága hasnyálmirigytumor esetén. Fent: a belek közelebb tartózkodnak (szaggatott vonal) a kezelés előtti CBCT-n a céltérfogathoz (piros), mint a tervezéses helyzetük (barna). Lent: hasnyálmirigytest-tumor, a 4D CT által szabadlégzésben generált céltérfogat-ITV (piros) és gyomor-ITV (sárga) kifejezett átfedést mutat, mivel a gyomor is lefele kitér a légzőmozgással. Telt gyomor tovább rontaná a kihívást jelentő szituációt. Megoldás: légzéskapuzás, CBCT-n ellenőrzött üres gyomorral