

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, ANTAL 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

Levezetési 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

Közlésre érkezett:

2018. október 29.

Elfogadva:

2019. január 10.

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 megvalósításában. 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) légzőkapuzással a rizikószervek dózisterhelése (tüdő - 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, képezérelt sugárterápia, cine MRI, cone-beam CT

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 (>8 mm 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 módszer, 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 információk legyen, mert a dózisgradiens a céltérfogat körül rendkívül meredek, és egy kezeléssel a teljes dózis 1/4-1/5-e leadásra kerül. A tervezés CT-hez képest a céltérfogat és rizikószervek 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) tumor-mozgás-követést (Advanced IGRT & Motion szoftvercsomag, Varian, TrueBeam 2.5). Így az SABR kezeléseink során mind a térfogati képalkotás, mind a kezelés alatti passzív tumor-mozgás-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 daganatlokalisáció, 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) Férfi/nő: 4/1 Átlagéletkor: 65 év (53–81) Átlagos tumorméret: 37 mm (20–90)	5–7×6 Gy 6×7,5 Gy 5×9 Gy	2/5 2/5 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)

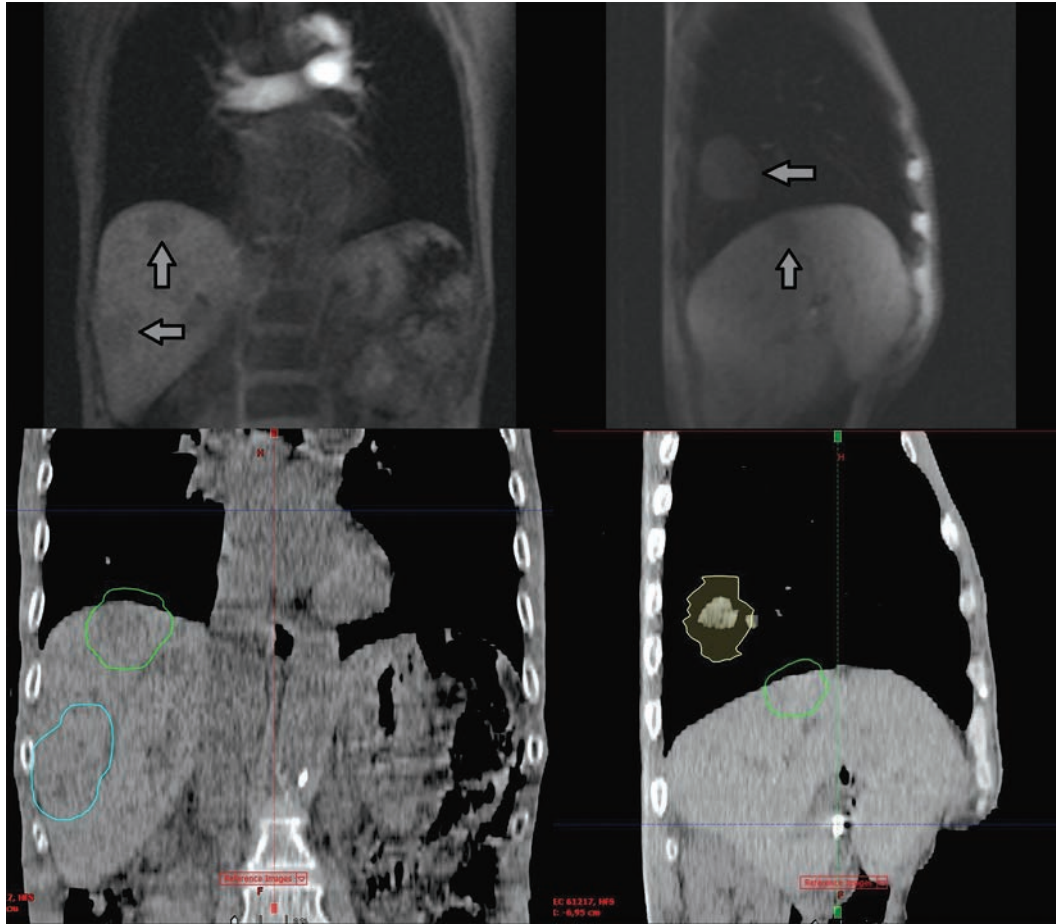
Publikációnk célja 1) az SABR során használt képalkotó módszerek bemutatása, 2) cine MRI-mérések összehasonlítása a 4D CBCT/4D CT adatokkal, 3) a kezelés alatti kilovoltos (IMR) verifikáció problémaköre és optimalizálása, 4) munkaidő-analízis és ezen felül 5) gating (légzéskapuzás) vs. szabadlégzés-alapú (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 májjáttéteknél 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 kontrasztanyag 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 kezelésvérifikációs stratégia a tumor elhelyezkedésének és a tumormozgás mértékének a függvénye (kiegészítő 2. ábra)

A rekonstruált 4D CT/CBCT-ken mind a 10 légzési fázisban bekentüztük 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 ITV-hez 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



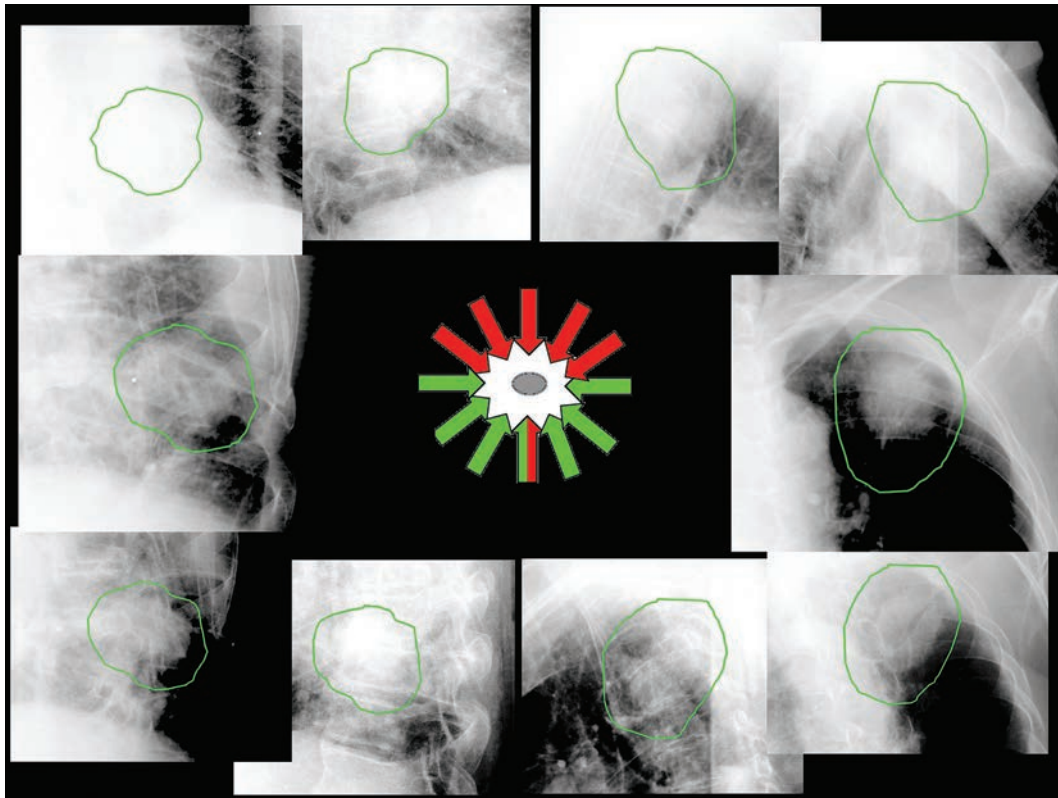
1. ÁBRA. Koronális és szagittális síkú cine MRI (fent) és 4D CT (lent) szinkron jobb alsó lebenyi tüdő- (sárga) és duplex májattét (kék) esetén. Figyeljük meg a cine MRI nyújtotta lágyrészszerkezeti többletinformációt a májban (nyílak)

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 (tervezési) 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 szisztematikusuktól. 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 előbbieket 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 (forgómézős 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 célunk az optimális szögtartomány kijelölését és ennek megfelelő verifikációs stratégia kidolgozását.

Az ITV vs. kapuzás dozimetriai összehasonlítását 10, perifériás tüdőtumorról 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 szabadlégzézéses kezeléseket 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

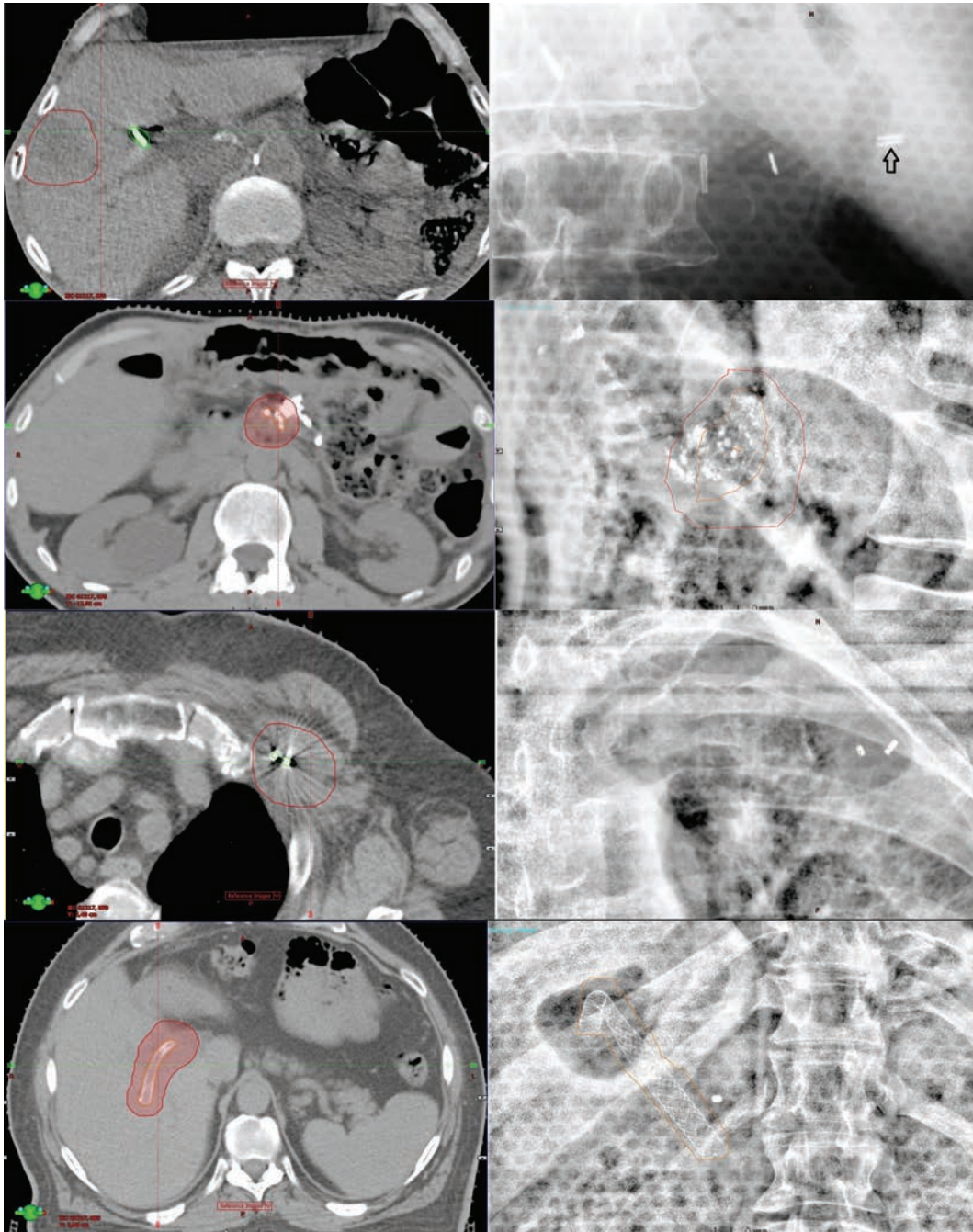
Az SABR munkafolyamat során alkalmazott képalkotó módszereket a 2. táblázatban foglaltuk össze.

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 kontrasztanyag 4D CT-hez képest. A markerek függetlenül a térfogati képalkotás módszerétől kiválóan ábrázolódnak.

Tüdőlokalizációban a céltérfogatok 89%-át (32/36) ITV alapon kezeltük. A légzőkapuzással 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 szegmentszekciót követően, 3) bal roncsütődő, 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 májattét [piros] (1. sor), lipidosos infiltráció [narancssárga] nyirokcsomóban, PTV [piros] (2. sor), aranymarker axilláris nyirokcsomóáttétben (3. sor), epeúti sztent (4. sor)

2. TÁBLÁZAT. Képpalkotás SABR során

	Képpalkotók	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

Az SABR munkafolyamat során alkalmazott képpalkotó módszerek. CBCT: cone beam CT, IMR: kezelés alatti kV-os képpalkotás.*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 frakcionál 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-

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 (időtriggetelés) 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 rizikós szerv dozimetriai paramétere szignifikánsan javult az ITV-alapú kezelésekhöz képest (3. táblázat).

A hasnyálmirigy-rákos 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 céltér fogattal (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 szövödményünk 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.

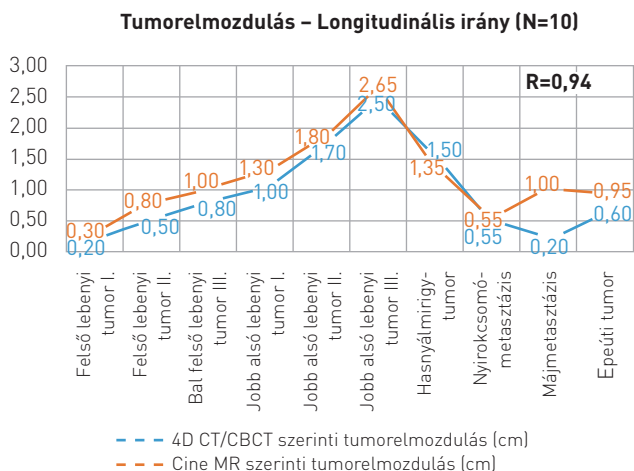
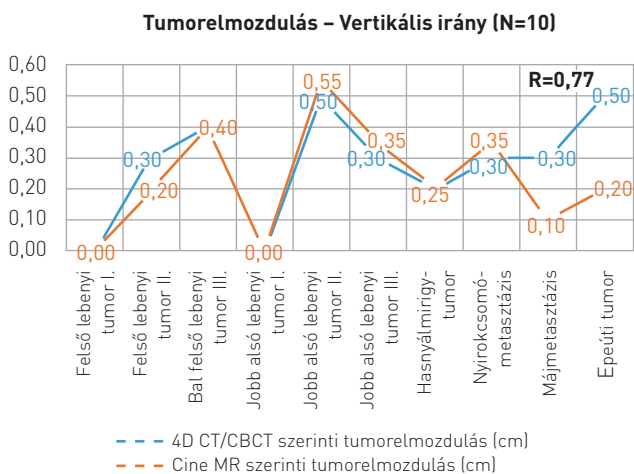
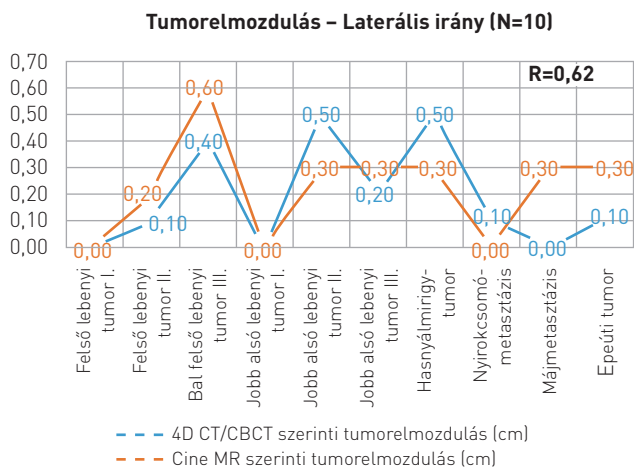
Az átlagos kezelési idő közel a duplája volt légzéskapuzással (perc:másodperc), mint ITV-vel: 20:05±7:37 vs. 12:18±5:42 (p=0,0004) (4. táblázat).

MEGBESZÉLÉS

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

3. TÁBLÁZAT. Dozimetriai paraméterek: ITV vs. légzéskapuzás

Paraméter	ITV		Légzéskapuzás		p-érték
	Átlag	SD	Átlag	SD	
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
Dáttag (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 [cm ³]	16,76	11,12	8,96	7,81	0,01



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 légzés-mintázatról 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 maskba 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 a rizikószervek körüli biztonsági zóna pontosítását (11). A hasban a cine MRI szerepe még inkább felértékelődik, hiszen a fent említett előnyök mellett kiváló lágyrészszerkezeti 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 MRI-be 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 insturkációs 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) + hasnyálmirigy (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 mozgáskompensációs stratégiák (kapuzás, daganatkövetés [tracking] vagy légzésvisszatartás [breath-hold]) [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 kezeléseknél, 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 kezeléseket 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 Ruyscher 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 stereotactic 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. Versteegen 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 radiotherapy. *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