

Hasnyálmirigy-rák lineáris gyorsító alapú sztereotaxiás sugárterápiája kezelés alatti tumorkövetéssel

KISIVÁN KATALIN¹, ERDÉLYESI DÓRA¹, GUTYINA DÁVID¹, SAJTI PÉTER¹, GUGYERÁS DÁNIEL¹, FARKAS ANDREA¹, GLAVÁK CSABA¹, LÁSZLÓ ZOLTÁN¹, SOMOGYINÉ EZER ÉVA², MÁHR KÁROLY⁴, SZABÓ ZSOLT⁴, SZABÓ HELGA⁴, CSELIK ZSOLT³, GULYBÁN ÁKOS⁵, PETŐNÉ CSIMA MELINDA⁷, KÁPOSZTÁS ZSOLT³, LAKOSI FERENC¹

Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, ¹Dr. Baka József Központ, Onkoradiológia, ²Klinikai Onkológiai Osztály, ³Sebészeti Osztály, Kaposvár; ⁴Zala Megyei Szent Rafael Kórház, Onkológia, Zalaegerszeg; ⁵Csolnoky Ferenc Kórház, Sugárterápiás Osztály, Veszprém; ⁶Medical Physics Department, Institut Jules Bordet, Brüsszel, Belgium, ⁷Szent István Egyetem, Kaposvári Campus, Pedagógiai Kar, Kaposvár

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, e-mail: lakosiferenc@yahoo.com

Közlésre érkezett:

2020. december 22.

Elfogadva:

2021. január 25.

Célunk a hasnyálmirigy lineáris gyorsítón végzett sztereotaxiás ablatív radioterápiája (SABR) különböző kezelési stratégiáinak [nem légzéskapuzott (NG), légzéskapuzott (RG) és mélybelégzéses technika (DIBH)] bemutatása a képminőség és az időhatékonyság függvényében, valamint a jelölők és hasi kompresszorok használatának ismertetése. 2016. 10. és 2020. 10. között tizennégy betegnél végeztünk SABR kezelést (6/14 NG RT, 8/14 RG RT, ebből 3/8 DIBH technika). A kezelésverifikáció 3D, ill. 4D CBCT-vel (Cone Beam CT) történt. Az SABR alatti tumorkövetéshez az esetek többségében (11/14) tumor köré helyezett jelölőket használtunk. Az NG RT átlagos kezelési ideje volt a legrövidebb, míg az RG RT igényelte a leghosszabb kezelési időt. A legjobb képminőséget DIBH technikával értük el. Független radiográfusi vélemények nagyfokú egyezést mutatnak abban, hogy a DIBH CBCT képminősége a rizikószervekre megfelelő (Krippendorff- $\alpha=0,81-0,98$; %=87-95) és segítségével megbízhatóan eldönthető, hogy azok a biztonsági zónán (PRV) belül helyezkednek el vagy sem (Krippendorff- $\alpha=0,88-1$; %=98-100). Összességében elmondható, hogy a marker alapú DIBH SABR intrafrakcionális tumorkövetéssel tűnik jelenleg a legjobb kezelési technikának. *Magy Onkol* 65:6-13, 2021

Kulcsszavak: DIBH, sztereotaxiás ablatív radioterápia, hasnyálmirigy-rák, valós idejű tumorkövetés

Our aim was to present different treatment strategies (non-gated [NG], respiratory-gated [RG] and deep inspiration breath-hold [DIBH] technique) of linac-based stereotaxic ablative radiotherapy (SABR) for pancreatic cancer in terms of use of marker, abdominal compression, image quality, and time efficiency. From October 2016 to October 2020 14 patients were treated with VMAT-based SABR (NG: 6/14, 8/14 RG RT including 3/8 DIBH SABR). Treatment verification consisted of 3D/4D CBCTs. For intrafractional tumor visualization (11/14) different type of fiducials were used. The average treatment time was the shortest with NG RT, followed by DIBH and RG RT. However, the best image quality was achieved with DIBH technique. The Krippendorff's agreement test among three independent RTTs showed that DIBH CBCT (Cone Beam CT) can produce sufficient image quality for OARs and can be used to reliably determine OARs position related to safety zone (PRV). Overall, marker-based DIBH SABR with intrafractional tumor visualization appears to be the best technique on linac at present.

*Kisiván K, Erdélyesi D, Gutyina D, Sajti P, Gugyerás D, Farkas A, Glavák C, László Z, Somogyiné Ezer É, Máhr K, Szabó Z, Szabó H, Cselik Z, Gulybán Á, Petőné Csima M, Káposztás Z, Lakosi F. Linac-based stereotactic ablative radiotherapy for pancreatic cancer with intrafractional triggered imaging. *Magy Onkol* 65:6-13, 2021*

Keywords: DIBH, stereotactic ablative radiotherapy, pancreatic cancer, real-time tumor tracking

BEVEZETÉS

A pankreász-adenokarcinóma (PC) a 4. vezető daganatos halálok, mindössze 7%-os 5 éves túléléssel minden stádiumot figyelembe véve. A betegek mintegy 20%-a reszekábilis, többségük lokálisan előrehaladott irreszekábilis PC (LAPC) (1–3). Habár a korai áttétképződés jellemző erre a betegségre, a betegek zömének lokális progressziója is van, sőt 20–30%-uk hal meg lokális progresszió következményeként minimális metasztatikus háttérrel, mely ugyancsak aláhúzza a hatékony lokális kezelés szükségességét. Az LAPC sugárkezelésében a konvencionális frakcionálású radio-keoterápia (RKT) az Egyesült Államokban standard kezelés (3). A sugárterápia technikai fejlődésének köszönhetően szelektált esetekben a konvencionális frakcionálású kezelések alternatívájaként lépett elő a sztereotaxiás ablatív (SABR) sugárkezelés. Az SABR előnye a rövid, mindössze 1,5–2 hét alatt leadott magas biológiai effektív dózis (BED) (3), mely könnyen illeszthető a multidiszciplináris kezelésbe, akár két kemoterápiás ciklus közé is. Az SABR indikációja LAPC-ben a legmegalapozottabb. A napjainkban lezárult frakcionált SABR-ot alkalmazó három prospektív fázis 2-es vizsgálat mind lokális kontroll, mind mellékhatásprofil szempontjából kedvező eredményeket mutatott fel (4–6) medián 15–18 hónapos túléléssel. A közelmúlt publikált eredményei azt is bizonyították, hogy a dóziszemelés (>60 Gy BED) kedvezően befolyásolja a teljes túlélést (6–11).

A hasnyálmirigy-tumor SABR kezelése során több kihívás is van: minden irányból rizikószervek (OARs – organs at risk) (duodenum, gyomor, egyéb vékony- és vastagbél) veszik körül, melyek a légzés függvényében a céltérfogattal együtt mozognak, sőt teltségük és helyzetük is folyamatosan változik (12, 13). Az ablatív dózis kiszolgáltatása viszont a fent említett szervek dózistoleranciájának függvénye. A súlyos (grade ≥ 3) gyomor-, nyombélfekély-, -vérzés, obstrukció előfordulási aránya 6,0–8,2%, mely klinikailag is alátámasztja, hogy a daganat mellett a rizikószervek megjelenítése is fontos szempont (14). A tumor és a rizikószervek légzés indukálta mozgásainak ismerete meghatározza a kezelés optimális technikáját is, mely lehet hasi kompresszió melletti nem kapuzott (non-gated, NG) kezelés, légzéskapuzás (respiratory-gated, RG) szabad légzés mellett vagy légzés-visszatartásban (deep inspiration breath-hold, DIBH). A kezelés-ellenőrzés minősége alapvetően befolyásolja a kezelés mellékhatásait, sőt fejlett technológiák alkalmazása mellett a dóziszemelés ellenére sem nő a súlyos mellékhatások aránya (7, 8, 10, 11, 13, 15).

Intézetünkben 2016 októberétől végzünk hasnyálmirigy-rák esetén SABR kezelést, 2019 januárjától regiszter típusú klinikai vizsgálat (OGYÉI/5301/2018, SOVEZA LAPC01) keretében is végzünk neoadjuváns kemoterápiát követően nem áttétes LAPC esetén.

Publikációnk célja az LAPC SABR technikai fejlődésének bemutatása Intézetünkben, melynek célja a teljes munkafolyamat feletti kontroll elérése volt. Taglaljuk a kezelés

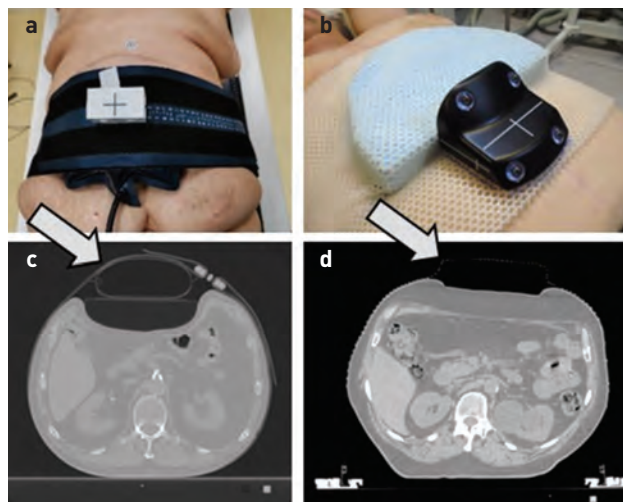
előtti 3D/4D képalkotó módszerek kérdéskörét, az időhatékonyságot és a jelölők használatát, a Cone Beam CT (CBCT) képminőségét, az abdominális kompresszorok használatát.

ANYAG ÉS MÓDSZER

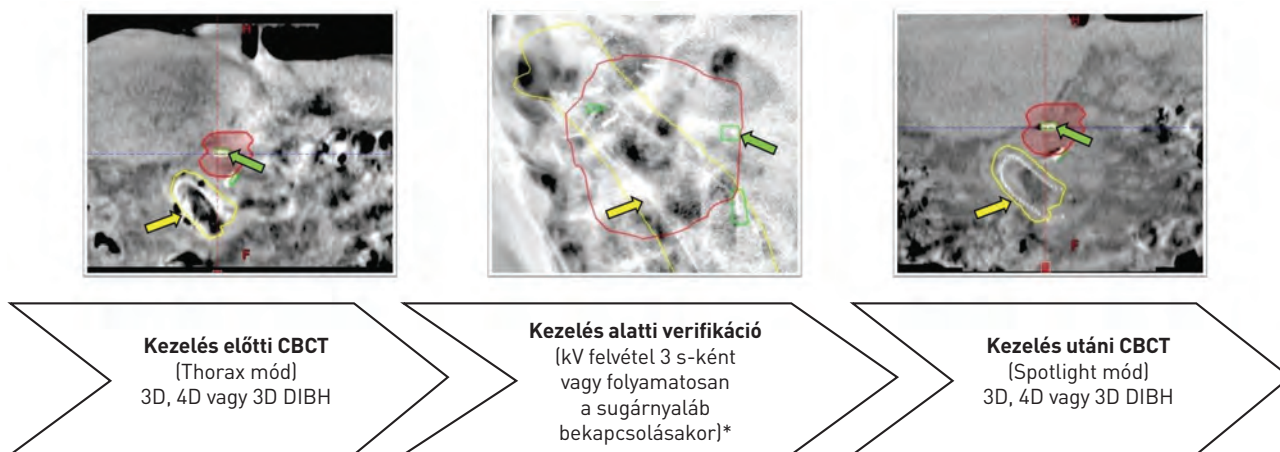
2016. 10. és 2020. 10. között 14 betegnél végeztünk VMAT-alapú (térfogatmodulált ívterápia) SABR kezelést (Varian TrueBeam v2.7, Eclipse v13, AAA algoritmus, 6 MV flattening filter-free [FFF] ívek, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) hasnyálmirigy lokalizációban. Az SABR kezeléseket 5–6 alkalommal történtek, másnaponta 25–33 Gy perifériás összdózissal, két beteg kivételével neoadjuváns kemoterápiát követően. 6/14 ITV-alapú (ún. internal target volume, légzőmozgásból eredő megnövelt céltérfogat) (NG) és 8/14 kapuzott radioterápia (RT), ebből 5/8 kilégzésben és 3/8 DIBH technikával történt.

A tervezéshez 3D (7/14) vagy 4D (7/14) CT (szeletvastagság: 2 mm; Somatom Definition AS; Siemens Healthcare, Erlangen, Németország) készült. A mozgásanalízishez kiegészítő axiális, T2-súlyozott MRI-mérések mellett, 2D cine-MRI-t (Siemens Biograph mMRI, 3T, 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 sec) is használtunk (5/14) (16). E 2D leképezések jelenleg nem importálhatók közvetlenül a tervezőrendszerbe (kognitív fúziót igényel), de hasznos információval szolgálnak a hasi kompresszió vagy légzésbenntartás megismételhetőségéről.

NG és RG RT esetén az immobilizáció kezdetben termoplasztikus maszkkal történt diafragmakompresszorral kombinálva, hogy csökkentsük a tumor mozgását. Ez utóbbi egy styrofoam blokk volt, melyet az alhasi régióba helyeztünk fel kilégzésben a termoplasztikus maszk alá (1. ábra) (5), 2019-től a Zifix (Qfix, Avondale, PA, USA) pneumatikus hasi/mellkasi mozgásszabályozó rendszer (kompressziós öv) váltotta fel, melyet az alhasi régióba helyezünk a tumor



1. ÁBRA. Diafragmakompresszió hőre lágyuló maszkkal és stylofoam blokkal (b) vagy Zifix pneumatikus övvel (a): CT-felvétel (c, d)



2. ÁBRA. Általános kezelésverifikációs munkafolyamat (sárga nyíl: sztent, zöld nyíl: klip). Teljes ellenőrzés: ha az adott beállítással elindítottuk a kezelést, és a kezelés során minden rendben volt (akár korrekciókkal), akkor végül többé-kevésbé ugyanazt kell látnunk a kezelés utáni CBCT-n. *Ha bizonytalan a markerek helyzete, akkor megszakítjuk a kezelést és megismételjük a CBCT-t

alá (1. ábra). Előnye, hogy mérhető a kompresszió nagysága (Hgmm-ben).

Az NG kezelés (ITV-alapú terv esetén) szabadlégzésben történik, beültetett jelölő esetén kezelés alatti (kV-os röntgenfelvétel 3 sec-onként) markerkövetéssel kiegészítve.

Kapuzáskor egy reflexiós doboz van a beteg hasán/mellkasán, melynek mozgását követi a gyorsító légzésfigyelője (Real-time Position Management, RPM), így generálva le a légzési görbét. A 4D CBCT és a kezelés is szabadlégzésben történik. Az RG SABR feltétele az egyenletes légzés. Légzéskapuzott kezeléskor kilégzési fázisokban kezelünk, így az ITV-t mind a tumorra, mind az OARs-re e fázisokban képezett kontúrok fúziója adja. Az RG kezelés előtt beállítjuk a terv alapján, mely kilégzési fázisokban történjen a kezelés, ezután a sugárnyaláb automatikusan csak a megfelelő légzőfázisokban kapcsol be.

A 2020-ban bemutatkozó DIBH technika esetén nem alkalmazunk hasi kompressziót. A DIBH technika feltétele, hogy a beteg együttműködő legyen és minimálisan 15–20 sec-ig tartani tudja a levegőt. A betegek ennek tudatában, otthoni gyakorlást követően érkeznek az előkészítésre. Az előkészítés során RPM rendszerrel meghatározzuk azt a légzéstartási szintet (5 mm-es tartományban), melyet a beteg kényelmesen megtart és jól reprodukál. A reflexiós doboz ilyenkor a szternum végére kerül, így a hasi teltség nem befolyásolja annak pozícióját. A 3DCT/CBCT ugyancsak légzésbenntartásban készül, manuális megszakításokkal a légzésbenntartások között. A Visual Coaching Device (VCD) képi visszajelzést ad a betegnek a légzéséről az aktuális és az elérendő légzési szint megjelenítésével. Ennek hiányában a beteget mikrofonon keresztül irányítjuk. Amennyiben nem megfelelő mértékű a levegőbeszívás, ismételt instrukcióval korrigálunk, amíg megfelelő tartományba nem kerül a légzési plató. Az előszimuláció (kezelés-előkészítés) során a betegeket kilégzésben

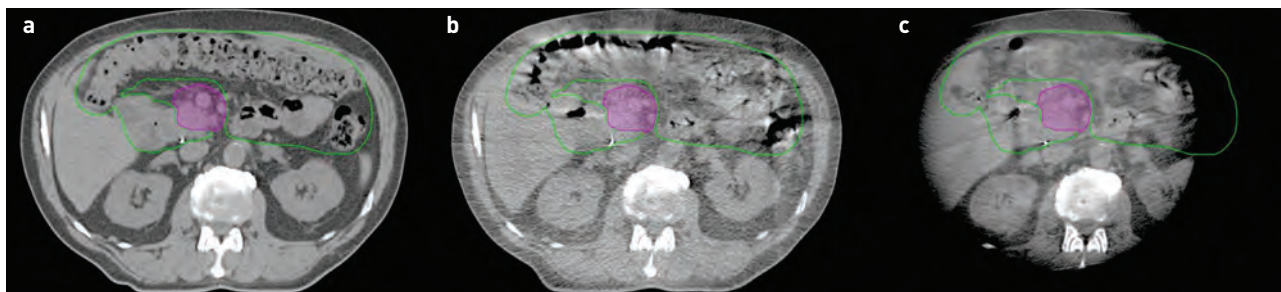
és belégzésben is megjelöljük tetoválással. Ez 3-3 apró pötty a beteg két oldalán és középen (egy síkban), mely alapján a tervezés során meghatározható az izocenter. A tervezéses MRI-t is igyekszünk hasonló kondíciók mellett végezni. E különböző időpillanatokban készült 2-3 képkalkotó alapján tudjuk meghatározni a DIBH reprodukálási bizonytalanságait és berajzolni az ITV-t mind a tumorra, mind az OARs-re. A kontúrozási protokollunk követi a jelenlegi nemzetközi ajánlásokat (7, 17).

Az előkészítés része az előkészületi és kezelési periódus alatt a kezelést megelőző 2-3 órás éhezés (gyomorteltség reprodukálhatósága), valamint profilaktikus protonpumpagátlók és prokinetikus szerek használata.

Az SABR kezelése általános verifikációs munkafolyamatát a 2. ábrán mutatjuk be.

ITV-alapú terv és DIBH technika esetén 3D CBCT-vel (Thorax mód, 2 mm-es szeletvastagság, 125 kVp and 270 mAs), légzéskapuzott terv esetén 4D CBCT-vel (4D Thorax mód, 2 mm-es szeletvastagság, 125 kVp and 672 mAs) történt a kezelésverifikáció.

A kezelés alatti tumorkövetéshez kV-os triggerelt képalkotást használtunk (ABH+TI, Auto beam hold+triggered imaging) különböző sugárfogó markerekkel (kiegészítő 1. ábra): a tumor köré helyezett sebészi klip, befecskendezett lipiodol vagy epeúti, ill. duodénusztent. Az ITV-alapú terv és DIBH technika esetén 3 másodperceként készül felvétel a kezelés alatt, légzéskapuzott terv esetén folyamatosan a sugárnyaláb bekapcsolásakor. A felvételeken megjeleníthetők a tervezéses CT-n berajzolt markerkontúrok (marker+3 mm, „overlay structure” – borító struktúra), így kezelés közben is láthatjuk, hogy a marker az általunk megadott tűrészhatáron belül van-e (3 mm). Ha nincs, manuálisan megállítható a kezelés és a kV felvétel alapján (ún. 2D-3D egyeztetés) vagy ismételt CBCT-vel korrigálni lehet a beállítást.



3. ÁBRA. Izodózis- (rózsaszín) és PRV- (rizikószervek+biztonsági zóna) kontúrok (zöld) a DIBH terv CT-n (a) és a kezelés előtti (b) és utáni (c; Spotlight mód) CBCT-n

A kezelés után – szükség esetén közben – is készítünk 3D CBCT-t (Spotlight mód, 2 mm-es szeletvastagság, 125 kVp and 750 mAs) a 3D maradványhibák vizualizációjához, ill. dózisadaptációhoz. A kezelés utáni ún. poszt-CBCT alapján tudjuk elemezni az egyes frakciók után a rizikószervek intrafrakcionális változásait, egyben utólagos kontúrozás alapján a tervezési CT-hez regisztrálva az adott napon leadott dózist. A Spotlight mód előnye, hogy mivel csak egy fél ív, ezért gyorsan (≈ 40 sec), akár egy beléggzéssel elkészíthető a képminőség megtartása mellett.

ELEMZÉS

Kezelési idő

A kezelési időket az ARIA-ból (v13, Varian) olvastuk ki és négy munkafázisban prezentáljuk: 1. teljes kezelési idő (beleértve a kezelés előtti és utáni CBCT-eket); 2. kezeléskivitelezési idő (az első ív elkezdésétől a második ív befejezéséig); 3. besugárzási és kezelés alatti verifikációs (ABH+TI) idő; 4. 2D/3D egyeztetés \pm egyéb műveleti idő (CBCT elemzése, asztalmozgatások, ABH beállítása stb.). Az időket a kezelési technikák (RG, NG, DIBH) szerint csoportosítottuk, különválasztva azon eseteket, ahol ABH+TI is történt, mivel ez nagyban befolyásolja a kezelési időt. A különböző technikák kezelési idejének összehasonlításához ANOVA tesztet végeztünk. Korrelációanalízist végeztünk a különféle kezelési időfázisok és a korrekciók száma között. A statisztikai adatfeldolgozáshoz Microsoft Excel és SPSS programot használtunk ($p < 0,05$ statisztikai szignifikanciaszinttel).

Hasi kompresszió, reprodukálhatóság

Két önkéntes radiográfuson (GD, SP) összehasonlítottuk a testmaszkba ágyazott styrofoam blokk és a Zifix pneumatikus rendszer hatékonyságát. Mindkét önként jelentkezőről cine-MRI-vizsgálatokat végeztünk maszkkal, illetve pneumatikus övvel, két különböző nyomásértéken. A légzőmozgásra gyakorolt hatás mellett az önkéntesek komfortérzetét is vizsgáltuk. A diafragma elmozdulásait a radiológiai képkezelő felületen (E-RAD PACS) értékeltük ki és hasonlítottuk össze. Egy alsó lebenyi tüdő tumoros betegnél is így jártunk el, csak a képi ellenőrzés 4D CBCT volt.

6 kezelt betegnél a tervezési 4D CT alapján hasonlítottuk össze a tumorelmozdulás nagyságát blokkal (N=4) vs. Zifix övvel (N=2), egyben lemértük a kompresszor helyének reprodukálhatóságát a kezeléseket előtt készült CBCT-ken, a tervezési CT-hez viszonyítva. Az összevetésekhez kétmintás t-tesztet használtunk.

Képminőség és jelölők a valós idejű tumorkövetéshez

A verifikációs képalkotók (3D CBCT vagy 4D CBCT) képminőségét radiográfus és sugárterápiás szakorvos konszenzusa (KK, LF) alapján értékeltük ki egy 1–4 pontozási skálán (4: kiváló, 3: elfogadható, 2: gyenge, pontosság kétséges, 1: nem megfelelő) a céltérfogatra, jelölőkre és a rizikószervekre.

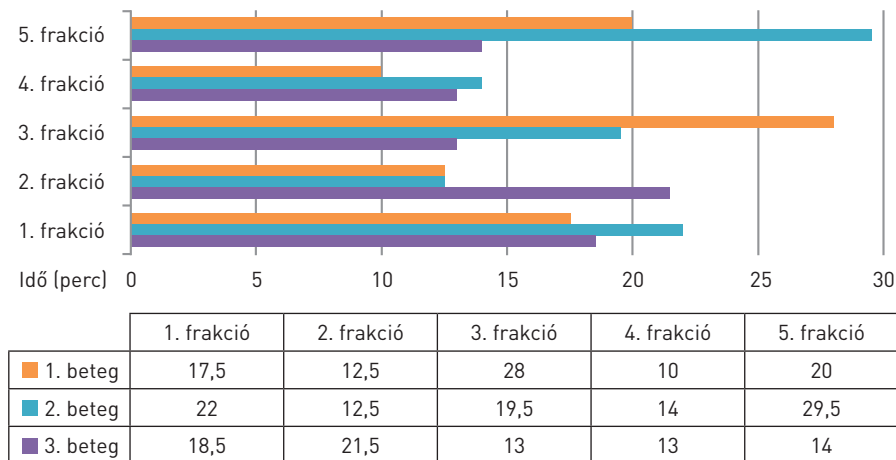
A DIBH technika esetén 3 radiográfust (ED, GD, KK) kérünk meg, hogy egymástól függetlenül értékeljék a képminőséget mind a kezelés előtti, ún. pre-CBCT-ken, mind a poszt-CBCT-ken valamennyi rizikószerve. A duodenumot 3 részre bontottuk, a duodenumpatkó felső, leszálló és alsó harántszakaszára. Emellett megkértük őket, hogy véleményezzék, hogy a CBCT-n látható rizikószerv a PRV-n (planning organ at risk volume = rizikószervek + biztonsági zóna [3 mm]) belül van-e (3. ábra). Ez utóbbi azért fontos, mert gyakorlati szempontból könnyebb és gyorsabb megállapítani egy rizikószerv viszonyát egy referenciavolumenhez, mint annak mértani pontosságú anatómiai kiterjedését meghatározni (főként CBCT-n), másrészt a dózismegkötések a PRV-re vonatkoznak. Ez a teszt egyben a valós klinikai gyakorlatot is modellezi, hiszen a radiográfusok a kezelőgépen is hasonló szituációval találkoznak. A független vélemények közti egyetértés összevetéséhez a Krippendorff-alfa mutatót használtuk (18). A mutató kiszámítása SPSS-ben történt ($\alpha \geq 0,8$).

EREDMÉNYEK

Kezelési idő

Az átlagos kezelési idő az összes frakció esetén $19:26 \pm 11:45$ perc volt. NG RT esetén $12:45 \pm 7:06$ perc, RG RT esetén $28:10 \pm 12:32$ perc és DIBH esetén (4. ábra) $17:42 \pm 5:48$ perc volt (1. táblázat).

Azoknál a kezeléseknél, ahol intrafrakcionális tumorkövetés (ABH+TI) is történt, $32:20 \pm 13:31$ perc volt. NG RT esetén



4. ÁBRA. Kezelési idő (perc) mélybelégzéses technika esetén

14:24±8:09 perc, RG RT esetén 30:04±13:24 perc és DIBH esetén 17:42±5:48 perc (kiegészítő 1. táblázat). Szignifikáns különbség mutatkozott a kezelési idők között ($p < 0,01$).

Az átlagos korrekciószám NG RT esetén 0,2 [0–1], RG RT esetén 1,3 [0–3] és DIBH esetén 1,2 [0–3] volt (kiegészítő 1. táblázat).

9/71 (12,7%) esetben kellett a kezelés megkezdése előtt újrapozicionálni a beteget és ismételt CBCT-t készíteni (általában maszkos betegeknél, rotáció vagy a blokk helyzete miatt), mely átlagosan 17,5 perccel (8,5–31 perc) megnövelte a kezelési időt.

Mind a teljes kezelési idő ($R=0,64$), a kezeléskivitelezési idő ($R=0,52$), a besugárzási és ABH+TI idő ($R=0,4$) és a 2D/3D egyeztetés ± egyéb műveleti idő ($R=0,44$) és a korrekciók száma között közepes szorosságú, szignifikáns kapcsolat volt.

Hasi kompresszió: maszk vs. pneumatikus rendszer

Az önkéntes összehasonlítás alapján a pneumatikus rendszer már alacsonyabb nyomáson is hatékonyabban csökkentette a rekeszkitéréseket, mint a maszkba épített styrofoam blokk.

A 120 Hgmm-es nyomás alkalmazásakor ez a különbség tovább nőtt (kiegészítő 2. ábra). Az önkéntesek ennek ellenére a maszkot érezték szorosabbnak, egyben fals érzésként a kompressziót is.

A kompresszor helyének reprodukálhatósága a superior-inferior irányban szignifikánsan jobb volt a Zifix esetén, mint a blokkal ($0,6 \pm 0,6$ cm vs. $2,3 \pm 1,6$ cm, $p < 0,01$). A laterális ($0,7 \pm 0,8$ cm vs. $0,5 \pm 0,6$ cm, $p > 0,05$) és az anterior-poszterior ($0,5 \pm 0,5$ cm vs. $0,1 \pm 0,1$ cm, $p > 0,05$) irányokban nem volt szignifikáns különbség.

Képmínőség és jelölők

A 2. táblázat és az 5. ábra azt mutatja, hogy a legjobb képmínőség a DIBH_CBCT-vel érhető el, míg a legrosszabb a 4D CBCT-vel. Előbbinél a legkisebb a légzőmozgásból, abdominális gázból, illetve fémjelölőkből adódó műtermék.

A radiográfusi minősítés alapján a CBCT képmínősége az esetek többségében (pre: 81%; poszt: 70%): 4-es, azaz kiváló (pre: 42%; poszt: 39%), vagy 3-as, azaz megfelelő (pre: 39%; poszt: 31%). A rizikószervek a pre-CBCT alapján

1. TÁBLÁZAT. Kezelési idő analízise (perc:másodperc)

	Teljes kezelési idő*		Kezeléskivitelezési idő†		Besugárzási és kezelés alatti verifikációs idő		2D/3D egyeztetés ± egyéb műveleti idő	
	átlag	szórás	átlag	szórás	átlag	szórás	átlag	szórás
Nem légzéskapuzott RT (6 beteg, 31 frakció)	12:45	07:06	03:59	04:28	02:27	00:38	01:31	04:08
Légzéskapuzott RT (5 beteg, 25 frakció)	28:10	12:32	11:26	05:57	08:00	01:13	03:26	05:21
DIBH technika (3 beteg, 15 frakció)	17:42	05:48	08:46	03:13	04:00	00:51	04:46	02:47

*beleértve a kezelés előtti és utáni CBCT-eket, †az első ív elkezdésétől a második ív befejezéséig. RT: sugárterápia, DIBH: mélybelégzés és légzéstartás

2. TÁBLÁZAT. A képi verifikáció értékelése

Struktúrák	Linac képalkotás			
	3D CBCT		4D CBCT	
	Szabadlégzés	DIBH	Átlag	MIP
Duodénium				
Felső szakasz	1 (1-2)	3 (1-4)	1 (1-2)	1 (1-2)
Középső szakasz	1 (1-2)	3 (1-4)	1 (1-2)	1 (1-2)
Alsó szakasz	1 (1-3)	4 (2-4)	2 (1-3)	1 (1-2)
Gyomor	1 (1-2)	3 (1-4)	1 (1-2)	1 (1-2)
Bél	1 (1-2)	3 (1-4)	1 (1-2)	1 (1-2)
Vese	3 (1-3)	4 (3-4)	3 (1-3)	2 (1-3)
Jelölők	4 (3-4)	4 (3-4)	4 (3-4)	4 (3-4)

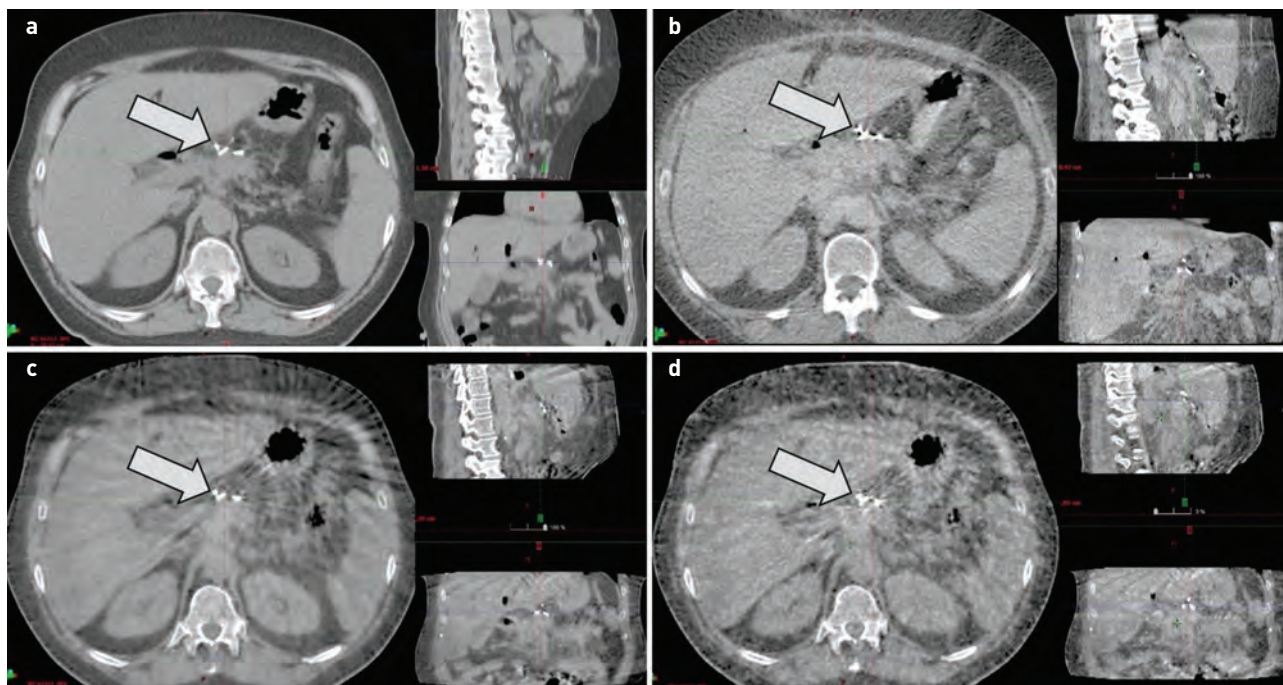
4: kiváló, 3: elfogadható, 2: gyenge, pontosság kétséges, 1: nem megfelelő. CBCT: Cone Beam CT, DIBH: mélybelégzés és légzéstartás. MIP: maximális intenzitású projekció

77%-ban (40–80%), a poszt-CBCT alapján 67%-ban (47–93%) a PRV-n belül voltak.

A független radiográfusi vélemények nagyfokú egyezőséget mutatnak mind a pre-CBCT-n (Krippendorff-alfa=0,61–0,94; %=86–95), kivéve a duodénium felső szakasza esetén (Krippendorff-alfa=0,61), mind a poszt-DIBH CBCT-n (Krippendorff-alfa=0,81–0,98; %=87–95) a rizikószervek

képmínőségének megítélésében (3. táblázat a), valamint azok PRV-hez való viszonyának eldöntésében (pre-CBCT: Krippendorff-alfa=0,83–1; %=98–100; poszt-CBCT: Krippendorff-alfa=0,88–1; %=98–100) (3. táblázat b). A képmínőséget leginkább befolyásoló tényező a bélgáz volt.

Az SABR alatti tumorkövetéshez sugárfogó jelölőket/markeket használtunk (11/14): a tumor köré helyezett titán sebészi



5. ÁBRA. Képmínőség különböző felvételkedzési típusossal: sebészi klipek (nyíl) 3D szabadlégzéses tervezési CT-n (a), 3D DIBH CBCT-n (b), szabadlégzéses 4D CBCT-n átlagos (average, c) és MIP [maximális intenzitású projekció, d] illesztési térfogattal

3. TÁBLÁZAT. A 3 radiográfus értékelése közti egyezés mértéke

a) Képmínőség értékelése

Rizikószerv	Pre-CBCT alapján			Poszt-CBCT alapján		
	Krippendorff-a	%	95% CI	Krippendorff-a	%	95% CI
Duodénum felső szakasz	0,61	86	0,41–0,79	0,81	87	0,66–0,93
Duodénum középső szakasz	0,84	89	0,75–0,93	0,94	95	0,89–0,98
Duodénum alsó szakasz	0,81	89	0,64–0,94	0,90	95	0,78–0,99
Gyomor	0,94	95	0,92–0,99	0,86	91	0,76–0,94
Bél	0,89	89	0,82–0,95	0,98	89	0,82–0,94

b) Rizikószervek helyzetének értékelése a PRV-kontúrhoz képest

Rizikószerv	Pre-CBCT alapján			Poszt-CBCT alapján		
	Krippendorff-a	%	95% CI	Krippendorff-a	%	95% CI
Duodénum felső szakasz	1	100	1,00–1,00	1	100	1,00–1,00
Duodénum középső szakasz	1	100	1,00–1,00	1	100	1,00–1,00
Duodénum alsó szakasz	0,83	98	0,58–1,00	0,88	98	0,70–1,00
Gyomor	1	100	1,00–1,00	1	100	1,00–1,00
Bél	0,91	98	0,78–1,00	1	100	1,00–1,00

%, az egyezés %-os formában, 95% CI: konfidenciaintervallum megbízhatósági szintje 95%. CBCT: Cone beam CT

klipeket (6, az esetek >50%-ában), befecskendezett lipiodolt (1) vagy epeúti (3), ill. duodénum- (1) sztentet. A perkután marker-behelyezések esetén nem volt perioperatív szövődményünk.

MEGBESZÉLÉS

Publikációnkban a lineáris gyorsító alapú hasnyálmirigy-SABR különböző kezelési technikáit (NG, RG és DIBH) mutattuk be a reprodukálhatóság, a képmínőség és az időhatékonyság függvényében, egyben demonstrálva a kezelési stratégiánk fejlődését Intézetünkben. A különböző technikákkal kapcsolatos tapasztalatainkat a kiegészítő 2. táblázatban foglaltuk össze. E táblázatból is kitűnik, hogy a betegek kezelése egyénre szabható, de mindent figyelembe véve, a jól együttműködő betegeknek a DIBH-t preferáljuk, mert összehasonlíthatóan jó a kezelési idő, kiváló a képmínőség, mely adaptív radioterápiát tesz lehetővé (19). Mindhárom technikánál nélkülözhetetlennek tartjuk a CBCT-t és a kezelés alatti tumorkövetést.

A milánói munkacsoport (5) eredményeivel ellentétben a maszkalapú kompressziót nem javasoljuk, mivel fokozza a beteg diszkomfortérzetét, kevésbé reprodukálható és alacsonyabb kompressziós hatása révén kisebb mértékben csökkenti a légzőmozgásokat a pneumatikus kompresszorral szemben. A pneumatikus öv sem oldja meg a hasi kompresszió általános problémáit. Nehéz előre megjósolni a kompresszió belső szervekre gyakorolt pontos hatását, főként annak tükrében, hogy a has belső rezisztenciája sem

állandó (pl. puffadás). Így, habár mérhető a nyomás, annak aktuális hatékonysága változhat. A kompresszort Intézetünkben olyan betegeknek preferáljuk, akik nem alkalmasak DIBH-ra.

A kezelési idő hossza nem elhanyagolható, hiszen minél hosszabb a kezelés, annál több olyan változás léphet fel (a beteg fáradása, elmozdulása, rizikószervek teltségi állapota), mely potenciálisan befolyásolhatja a leadott dózist és klinikai eredményeket (20). Ahogy az várható volt, az NG RT átlagos kezelési ideje volt a legrövidebb (14,5 perc). Azonban a DIBH-val (17 perc 42 sec) hasonló idők érhetőek el, míg az RG átlagos kezelési ideje (30 perc) másfél-kétszerese az előbbieknél. Összehasonlításképpen a kezelés alatti tumorkövetést végző CyberKnife átlagos kezelési ideje 40 perc (21), míg MRI-alapú adaptív hasnyálmirigy-SABR esetén (ugyancsak DIBH technikával) az adaptív tervezési folyamat 15–20 perc, míg a kezelés leadási ideje 21–35 perc volt (22).

Az adaptációhoz és a biztonságos kezeléshez megfelelő képmínőség szükséges, ezért a CBCT elengedhetetlen a hasnyálmirigy-SABR-hez, nemcsak a céltér fogat, hanem az OARs megjelenítése miatt. A markerek, habár a tumorban, illetve a tumor körül helyezkednek el, nem reprezentatívak az OARs szempontjából. A CBCT viszont segíthet a markerek helyzete és a rizikószervkontúrok közti esetleges ellentmondások feloldásában is. A DIBH technikával értünk el olyan képmínőséget, mely biztonságos dóziseszkálációt és adaptív RT-t tett lehetővé, melyet számos referenciacentrum alkalmaz már (7, 8, 10, 11,

15). Mivel a dózismegkötések az OARs PRV-re (7, 17) vonatkoznak, ezért annak a biztonságos megítélése, hogy a PRV az adott referencia-CBCT-n tartalmazza-e az adott rizikószervert, kiemelt fontossággal bír. A 3 radiográfus független véleménye nagyfokban megegyezett abban, hogy a DIBH CBCT a rizikószervek képminősége szempontjából meggyőző, egyben alkalmas arra, hogy eldöntsük a rizikószervektől való távolságot a PRV-hez. Sőt ez függetlenül mutatkozott a két CBCT (CBCT vs. Spotlight mód; 3. ábra) technika használatától, így az egy belégzéssel elvégezhető, jóval időhatékonyabb spotlight CBCT preferálható a kezelés verifikációja szempontjából. Ahogy az várható volt, a gázartefaktumok jelentették a képminőség szempontjából a legnagyobb kihívást. Az MRI közvetlen terápiás felhasználása (MR-linac) hozott további előrelépést mind a képminőség, mind az online adaptív stratégiák terén. Nem véletlen, hogy az LAPC elsőként került be az MRI-linac indikációs körébe (22).

A nem MR-vezérelt SABR során az esetek többségében elengedhetetlen valamilyen belső marker használata a kezelés alatti tumorkövetéshez. Ennek legfőbb oka, hogy a külső reflexiók mozgása nem feltétlenül korrelál az aktuális belső elmozdulásokkal (19), másrészt az aktuális mozgásmintázat eltérhet a tervezés alapjául szolgáló 2-3 pillanatfelvételtől (cine-MRI, 4D CT, 4D CBCT) információjától.

IRODALOM

1. Tchelebi LT, Lehrer EJ, Trifiletti DM, et al. Conventionally fractionated radiation therapy versus stereotactic body radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer (CRISP): An international systematic review and meta-analysis. *Cancer* 126:2120–2131, 2020
2. Petrelli F, Comito T, Ghidini A, et al. Stereotactic body radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and pooled analysis of 19 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 97:313–322, 2017
3. Palma M, Godfrey D, Goodman KA, et al. Radiation therapy for pancreatic cancer: executive summary of an ASTRO clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol* 9:322–332, 2019
4. Herman JM, Chang DT, Goodman KA, et al. Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 121:1128–1137, 2015
5. Comito T, Cozzi L, Clerici E, et al. Can stereotactic body radiation therapy be a viable and efficient therapeutic option for unresectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma? Results of a phase 2 study. *Technol Cancer Res Treat* 2016:1533034616650778, 2016
6. Suker M, Nuyttens JJ, Eskens FA, et al. Efficacy and feasibility of stereotactic radiotherapy after folfoxirinox in patients with locally advanced pancreatic cancer (LAPC-1 trial). *EclinicalMedicine* 2019:17, 2019
7. Koay EJ, Hanania AN, Hall WA, et al. Dose-escalated radiation therapy for pancreatic cancer: a simultaneous integrated boost approach. *Pract Radiat Oncol* 10:e495–507, 2020
8. Rudra S, Jiang N, Rosenberg SA, et al. Using adaptive magnetic resonance image-guided radiation therapy for treatment of inoperable pancreatic cancer. *Cancer Med* 8:123–132, 2019
9. Zhu X, Ju X, Cao Y, et al. Patterns of local failure after stereotactic body radiation therapy and sequential chemotherapy as initial treatment for pancreatic cancer: implications of target volume design. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 104:101–110, 2019
10. Reynold M, Parikh P, Crane CH. Ablative radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer: Techniques and results. *Radiat Oncol* 14:1–8, 2019

A műtét alatt behelyezett, többirányú markerjelölés nagy előnye, hogy közvetve láthatóvá tehető az OARs és a tumor határa, valamint a céltér fogat-meghatározást a keresztmetszeti képalkotók mellett az intraoperatív ismeretek is kiegészítik.

A klinikai eredmények bemutatása ugyan nem képezi publikációnk tárgyát, de a nagyon alacsony számban előforduló és enyhe mellékhatásainkat részben a kezelésverifikációnk minőségének tudjuk be.

Tudatában vagyunk annak, hogy az alacsony esetszám és heterogén kezelési technika képezi publikációnk legnagyobb kritikáját. Azonban betegről betegre haladva tanultunk és érkezünk el oda, hogy egy olyan kezelésverifikációs protokollhoz jussunk, mely a mai modern hasnyálmirigy-sztereotaxiás irányelveknek megfelel.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az LAPC SABR kezelése több magas színvonalú technikával megvalósítható, melyek közös névjegye a lágyszöveti volumetriás képalkotás és a kezelés alatti tumorvizualizáció. Intézeti tapasztalataink alapján a kezelés alatti markermonitorozással egybekötött DIBH technika tűnik a legígéretesebb technikának. Megfelelő az időhatékonyasága és a képminősége, mely utóbbi adaptív radioterápiát tesz lehetővé.

11. Colbert LE, Moinigi S, Chadha A, et al. Dose escalation with an IMRT technique in 15 to 28 fractions is better tolerated than standard doses of 3DCRT for LAPC. *Adv Radiat Oncol* 2:403–415, 2017
12. Tyrant M, Jiang N, Cao M, et al. Retrospective evaluation of decision-making for pancreatic stereotactic MR-guided adaptive radiotherapy. *Radiation Oncol* 129:319–325, 2018
13. Loi M, Magallon-Baro A, Suker M, et al. Pancreatic cancer treated with SBRT: Effect of anatomical interfraction variations on dose to organs at risk. *Radiation Oncol* 134:67–73, 2019
14. 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
15. Zaorsky NG, Lehrer EJ, Handorf E, Meyer JE. Dose escalation in stereotactic body radiation therapy for pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials* 42:46–55, 2019
16. Kisvíván K, Miovecz Á, Gugyerás D, et al. 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. *Magy Onkol* 63:116–124, 2019
17. Oar A, Lee M, Le H, et al. Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) and Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) Guidelines for Pancreatic Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT). *Pract Radiat Oncol* 10:e136–146, 2020
18. Krippendorff K. Agreement and information in the reliability of coding. *Commun Methods Meas* 5:93–112, 2011
19. Zeng C, Xiong W, Li X, et al. Intrafraction tumor motion during deep inspiration breath hold pancreatic cancer treatment. *J Appl Clin Med Phys* 20:37–43, 2019
20. Vinogradskiy Y, Goodman KA, Scheffer T, et al. The clinical and dosimetric impact of real-time target tracking in pancreatic SBRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 103:268–275, 2019
21. Song Y, Yuan Z, Li F, et al. Analysis of clinical efficacy of CyberKnife® treatment for locally advanced pancreatic cancer. *Onco Targets Ther* 8:1427–1431, 2015
22. Luterstein E, Cao M, Lamb J, et al. Stereotactic MRI-guided adaptive radiation therapy (SMART) for locally advanced pancreatic cancer: a promising approach. *Cureus* 10:e2324, 2018