

Hólyagdaganatok napi online adaptív besugárzása egyénre szabott biztonsági margó kialakításával

PULUGOR DÓRA GABRIELLA¹, GÁLDI ÁDÁM², VARGA LEVENTE², JORGO KLITON^{2,3}, GESZTESI LÁSZLÓ², HEREIN ANDRÁS², SZEGEDI DOMONKOS², KOCSIS S. ZSUZSA², MAJOR TIBOR^{2,3,4}, POLGÁR CSABA^{2,3,4}, TAKÁCSI-NAGY ZOLTÁN^{2,3,4}, ÁGOSTON PÉTER^{2,3}

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ²Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ, ³Semmelweis Egyetem, Onkológiai Tanszék, ⁴Országos Onkológiai Intézet, Nemzeti Tumorbíológiai Laboratórium, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Ágoston Péter, Országos Onkológiai Intézet,
Sugárterápiás Központ, 1122 Budapest, Ráth György u. 7–9.,
e-mail: agoston.peter@oncol.hu, tel.: 224 86 00/3186

Közlésre érkezett:

2025. február 4.

Elfogadva:

2025. március 3.

Cél: A napi online adaptív sugárterápia a változó anatómiai viszonyok figyelembevételével, naponta pontosított besugárzási terv létrehozásával lehetőséget teremt a céltérfogat körüli egyénre szabott biztonsági zóna kialakítására. Munkánk célja az első nyolc magyarországi online adaptív kezelésben részesült hólyagdaganatos beteg adatai alapján a nem adaptált, képvezérelt sugárkezelés, a szakirodalomból vett dániai, illetve az Országos Onkológiai Intézetben kialakított adaptív besugárzási protokollok összehasonlítása volt.

Módszerek: Az első három frakció során az egyéni biztonsági zóna meghatározásához három „cone beam CT” készült, egy a beállítás, majd az adaptálás, végül a kezelés után. Minden CT-felvételen (n=512) kontúrozásra került a hólyag, majd elkészültek a megfelelő kiterjesztések, illetve a margóképzés. Feljegyzésre kerültek az intraadaptációs, intrafrakcionális és interfrakcionális változások.

Eredmények: A dániai protokollal átlagosan 12,2%-os, saját adaptív margóval pedig 34,1%-os tervezési céltérfogat-csökkenést lehetett elérni a képvezérelt sugárkezeléshez képest, miközben csökkent az előírt dózissal feleslegesen besugárzott ép szövetek térfogata. A céltérfogat-tévesztés adaptív protokollal csökkenthető volt.

Következtetések: Napi online adaptív sugárterápiával csökkenthető és pontosítható a tervezési céltérfogat, ezáltal nő az ép szövetek védelme. *Magy Onkol* 70:23-31, 2026

Kulcsszavak: online adaptív sugárterápia, egyedi margó, hólyagdaganat

Aim: Daily online adaptive radiation therapy (OART) allows the creation of individualized safety margins based on daily optimized treatment planning, taking into account daily anatomy variations. The goal of our work was to compare the protocols and safety margins of a non-adapted, image-guided radiation therapy (IGRT), a published Danish and the National Institute of Oncology of Hungary (NIO) protocol in the first eight bladder cancer patients treated with OART. **Methods:** Three cone beam CTs (CBCT) were taken during the first three fractions: after patient positioning, after adaptation, and at the end of treatment. Bladder contours, extensions and margins were established on all CT images (n=512). Intraadaptational, intrafractional and interfractional changes were examined.

Results: Regarding PTV, a mean reduction of 12.2% could be achieved using the Danish, and 34.1% using the NIO protocol compared to IGRT. Healthy tissue irradiated by the prescribed dose could be reduced. The target volume miss is decreased as well.

Conclusions: PTV could be reduced and optimized, increasing healthy tissue protection using OART.

*Pulgor DG, Gáldi Á, Varga L, Jorgo K, Gesztes L, Herein A, Szegedi D, Kocsis SZ, Major T, Polgár C, Takácsi-Nagy Z, Ágoston P. Daily online adaptive irradiation of bladder tumors with individualized safety margin creation. *Magy Onkol* 70:23-31, 2026*

Keywords: online adaptive radiation therapy, individual margin, bladder cancer

BEVEZETÉS

A hólyagtumrok incidenciája a fejlett országokban folyamatosan növekszik (1). Az esetek 80%-ában 65 éves kor felett jelentkezik, a férfiak körében kétszer gyakoribb (2, 3). Etiológiájában szerepet kap a dohányzás, ami a daganat kialakulásának rizikóját emeli és a kezelés hatékonyságát is csökkentheti (2). További hajlamosító tényezők az aromás aminok, a megelőző ciklofoszfamid-kemoterápia, illetve a kis-medencei irradiáció és a húgyúti traktus krónikus fertőzései is (2, 4, 5). A szövettan az esetek 90%-ában tranziciocelluláris karcinóma (transitional cell carcinoma, TCC) (5). Leggyakoribb tünete a fájdalomtalan hematuria (6–9).

Az újonnan felfedezett húgyhólyagdaganatok 20–25%-a izominvazív, és az 50–70%-os valószínűséggel megjelenő helyi recidívákban is 25%-ban izmot infiltráló daganatot találunk (6, 10). Izominvazív daganat esetén az aranystandard kezelés a radikális cisztektómia, melynek helyesen kiválasztott betegek esetén szervmegtartó alternatívája lehet a transzuretrális reszekció (TUR) után végzett sugárkezelés párhuzamos kemoterápiával (trimodális kezelés, TMT) (10). A nem metasztatikus húgyhólyagdaganat sugárkezelése akkor indikált, ha felületes, többször recidíváló, lokális instillációs terápiákra rezisztens, illetve, ha izominvazív daganatról van szó.

A sugárterápiás besugárzástervezésben három fontos céltér fogatot használunk: a makroszkópos tumortér fogatot (gross tumor volume, GTV), a klinikai céltér fogatot (clinical target volume, CTV), amely a GTV kiterjesztése a mikroszkópos tumorterjedéssel, illetve a tervezési céltér fogatot (planning target volume, PTV), amely pedig a CTV kiterjesztése egy biztonsági zónával, amire a betegbeállításból, illetve a szervek mozgásából adódó pontatlanságok miatt van szükség.

A szakirodalomban folyamatosan jelennek meg publikációk, amik a radioterápiás kezelések hatékonyságának növelésével foglalkoznak. Ezek legfőképp a pontosabb képalkotásban, az optimális besugárzástervezésben, a tervezési céltér fogat csökkentésében, valamint a céltér fogat dóziselátottságának javításában nyilvánulnak meg (11, 12). Nagy előrelépést jelentett a képvezérelt sugárterápia (image-guided radiation therapy, IGRT) és az intenzitásmodulált sugárterápia (intensity-modulated radiation therapy, IMRT) elterjedése. Előbbi lehetővé teszi a betegbeállítás és a céltér fogat-lokalizálás ellenőrzését képalkotó eljárással, míg utóbbi a konformálisabb dóziselosztás létrehozásában jelent segítséget. Az elmúlt években egyre inkább előtérbe került a beteg anatómiai változásainak figyelembevétele a kezelés során. Az online adaptív kezelés megjelenése előtt korai adaptálási lehetőségként került kidolgozásra a „plan of the day” (POD) módszere, amely során részben igazítani lehetett a besugárzást a napi anatómiai változásokhoz. Ennek során legalább három hólyagtelteltségi állapotnak megfelelően több besugárzási terv készül, és mindennap azt a tervet adjuk le, amely az aznapi hólyagtelteltségnek leginkább megfelel. A napi online adaptív radioterápia (OART) során a cél a beteg anatómiájának minél pontosabb követése, így

használatával figyelembe tudjuk venni a céltér fogat körüli napi anatómiai változásokat, és ennek megfelelően tudjuk optimalizálni a besugárzási tervet. Az online szó arra utal, hogy az optimalizálás közvetlenül az adott frakció közben valósul meg. Húgyhólyagdaganat sugárkezelésekor az OART további előnye, hogy információt szerzünk a hólyagtelteltség mértékéről, illetve a szerv elmozdulásáról, így egyénre szabott PTV-t alakíthatunk ki. Az egyéni biztonsági zóna képzésével a környező szervek nagyobb védelme érhető el, illetve szükséges esetben a céltér fogatra nagyobb dózis adható. Az OART hátránya a kezelési frakció idejének növekedése. Ha nő az egy betegre fordított idő, akkor adott idő alatt kevesebb beteg ellátására lesz lehetőség, másrészt a hosszabb kezelési idő alatt nagyobb mértékben változhatnak a páciens anatómiai viszonyai, ez pedig paradox módon ronthatja a besugárzás pontosságát. Egyes esetekben a páciensek társbetegségei és alkati eltérései miatt problémát jelent a hosszú, mozdulatlan fekvés, ami az OART során szükséges. Többletterhelést jelent az OART abból a szempontból, hogy a kezelés elején nem elég a radiográfusok jelenléte, fontos az orvos és az orvos-fizikus személyes jelenléte is, hiszen mindennap új besugárzási tervet kell készíteni, illetve elfogadni (13, 14). Az OART a hagyományos IGRT kezeléshez képest új kihívásokat is jelent a munkafolyamatban. Ilyen kihívás például az, hogy a napi „cone beam CT” (CBCT) alapján jelöljük ki a szervkontúrokat az új adaptált tervhez, ezért a képminőségnek kiválónak kell lennie, amit olykor a belek gázossága vagy egyéb műtermékek (pl. protézisek) akadályoznak.

Munkánkban három sugárterápiás technikát és az ezekben alkalmazott CTV-PTV margó képzést hasonlítottuk össze húgyhólyag-besugárzás során.

ANYAG ÉS MÓDSZER

IGRT/IMRT

IGRT során gyakori CBCT-képkalkotás alapján történik a radioterápia pontosítása, Ethos (Varian Medical Systems, Palo Alto, USA) gyorsítóval végzett adaptív besugárzásoknál pedig minden egyes kezelés alkalmával. Fontos kiemelni, hogy IGRT esetében nem készülnek új szervkontúrok és nem történik besugárzásiterv-optimalizálás, csupán a betegbeállítás korrekciójával lehet pontosítani a besugárzást. Ezért IGRT során egy nagyobb biztonsági margót alkalmazunk, amit húgyhólyagtumrok esetén úgy kapunk meg, ha a CTV-t minden irányban izotropikusan 1,8 cm-rel terjesztjük ki (PTV^{IGRT}).

Online adaptív radioterápia a Varian Ethos rendszeren

OART során a kezelés alapját a besugárzástervezési CT alapján készített besugárzási terv adja, ugyanúgy, mint konvencionális radioterápia esetén. Ez azonban kiegészül az adott napi kezelés elején készült CBCT információival. A kétféle képsoportot az Ethos rendszer saját mesterséges intelligencia (MI) szoftvere segítségével képes egymáshoz regisztrálni. Ez az MI jelen esetben a besugárzástervező rendszer egy kiegészítő szoftvere, amely az új napi CBCT-sorozatokra képes a ko-

rábban már berajzolt szervkontúrokat deformálisan módon átvinni, adaptálni. Ezt követően a radiográfusok ellenőrzik és szükség szerint javítják a céltérfogat dóziselátottsága szempontjából létfontosságú, úgynevezett „influenzser” szervek kontúrjait. Az influenzerek a céltérfogat közelében elhelyezkedő védendő szervek, amelyekre dóziskorlátot alkalmazunk, tehát a céltérfogat dóziselátottságát befolyásolják. Ezután az orvos ellenőrzi és szükség szerint javítja az átalakított céltérfogatot. Ezek elfogadása után történik az új tervek képzése a szintetikus CT-re, ami a naponta elkészített CBCT geometriájával deformált tervezési CT, melyen a napi dózisos újraszámolása elvégezhető, mert geometriailag pontos, és a szöveti sűrűségeket jellemző Hounsfield-egység tekintetében is pontos. A folyamat során két terv készül, az egyik az eredeti tervezési paraméterekkel, ám a napi anatómiai viszonyokra újraszámolt, de nem újraoptimalizált dóziselosztással, az úgynevezett „scheduled” terv. Míg a másik maga az „adaptált” terv, amely teljes egészében a napi anatómiára optimalizált új besugárzási terv, szükséges esetben a mezőn, illetve íven belüli intenzitáseloszlás módosításával. A szakszemélyzet feladata a kontúrok ellenőrzése és javítása mellett a megfelelő terv kiválasztása. Tapasztalataink, illetve a nemzetközi publikációk eredménye szerint ez szinte minden alkalommal az adaptív terv (11, 13–15).

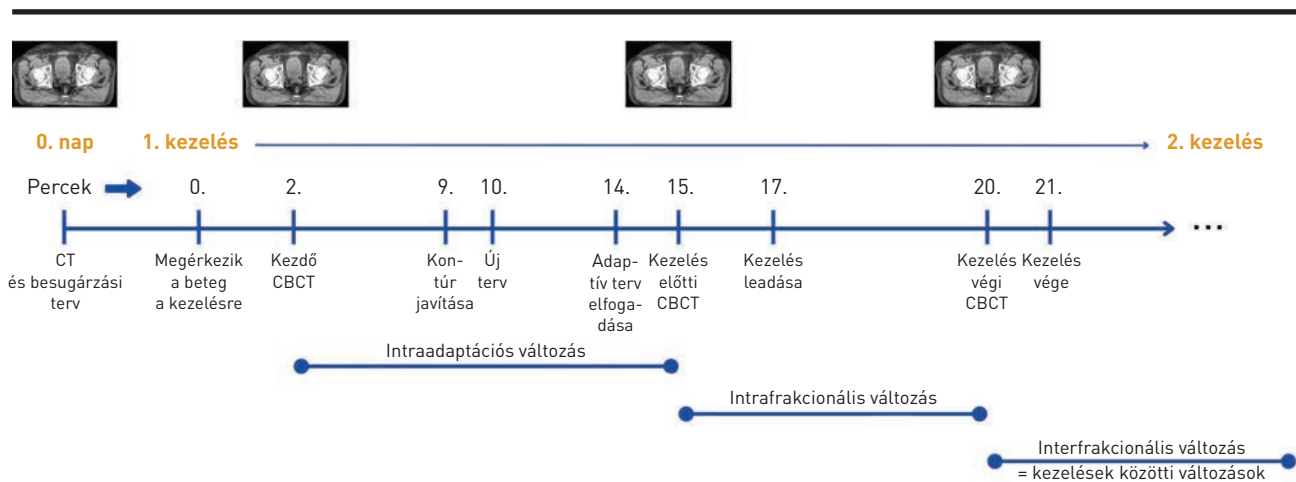
Húgyhólyagtumorok online adaptív radioterápiája Dániában

Kutatásunk célja az egyéni margó tervezése mellett az IGRT irányelveken alapuló, egy a szakirodalomban közölt adaptív radioterápiás, illetve az Országos Onkológiai Intézetben (OOI) létrehozott OART-protokoll összehasonlítása. OART-referenciaprotokollként, ezen a szakterületen nagy gyakorlattal rendelkező munkacsoport publikációját, Åström és mtsai. által a Koppenhágai Egyetemen kialakított munkamenetét vettük alapul (14). Kutatásuk során 16 izominvazív hólyagtu-

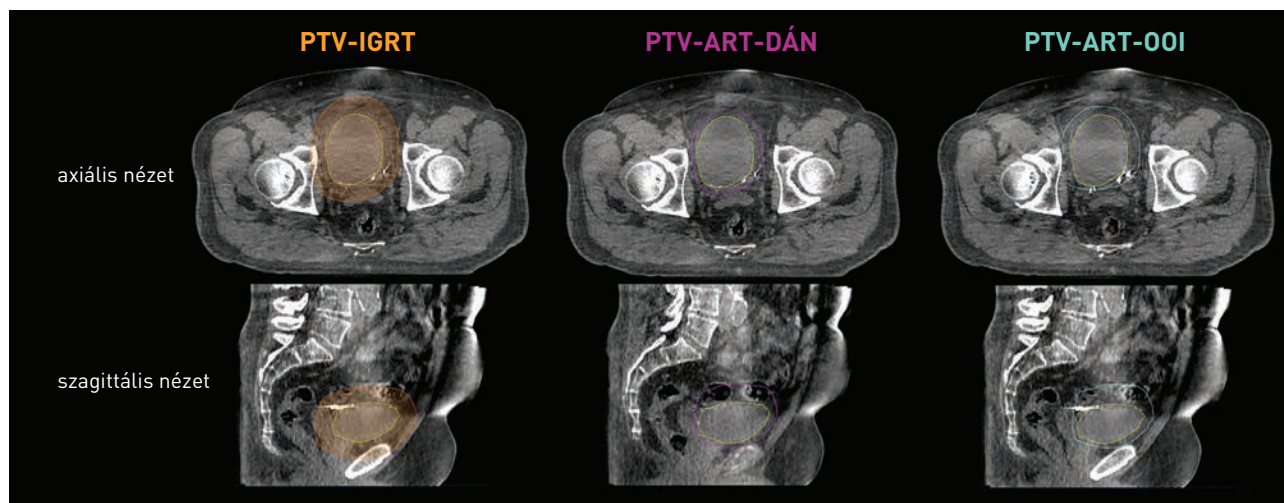
moros beteg Ethos besugárzón végzett kezelését elemezték. A hólyagra 64 Gy-t adtak 32 frakcióban. Az összes 512 kezelési frakcióból 297 alkalommal végeztek adaptív sugárterápiát, a többit IGRT-vel adták le. Az OART kezeléshez létrehoztak betegspecifikus margót, amihez az első 2–4 nem adaptív formában végzett sugárterápiás frakció kezelés előtti és kezelés utáni CBCT-adatait használták fel. Megnézték minden irányban a legnagyobb intrafrakcionális eltéréseket, majd ehhez egy további 0,5 cm-es biztonsági zónát adtak (PT^{VART-DÁN}) (13).

Az OART menete az Országos Onkológiai Intézetben

A munkafolyamatot az 1. ábra mutatja be. Mint a konvencionális sugárterápia esetében, itt is készül a betegről egy tervezési CT és egy besugárzási terv. Emellett az első három kezelés alkalmával további három, majd a későbbiekben további két CBCT készül. Frakciónként a betegfektetés és -pozicionálás után készül az első CBCT. Ezt regisztrálja a rendszer a tervezési CT-hez, így lehetővé téve az adott napi anatómia figyelembevételét. A következő lépésben MI segítségével elkészülnek az influenzserkontúrok, melyek ellenőrzését és javítását a radiográfusok végzik, végül az orvos pedig ellenőrzi és jóváhagyja azokat. A megfelelő influenzserkontúrok elfogadása után az orvos ellenőrzi és szükséges esetben javítja a céltérfogat(ok) kontúrját. Ezután szintén MI segítségével újraszámolt dóziselosztással elkészül a két besugárzási terv, a „scheduled” és az adaptált terv. Összehasonlítást követően kiválasztásra kerül a kedvezőbb dózislefedettséget és a védendő szervek nagyobb védelmét biztosító terv. Ezen a ponton készül a második CBCT-felvétel, ezzel ellenőrizve, hogy az adaptációs folyamat alatt, ami a kontúrok bonyolultságának függvényében akár 10–15 perc is lehet, történt-e szignifikáns szervmozgás, változás, illetve elmozdult-e a beteg a kezelőasztalon. Ha ekkor jelentős eltéréseket tapasztalunk, akkor lehetőség van az adaptációs folyamat újrajrására. A következő lépésként elvégezzük



1. ÁBRA. Napi online adaptív radioterápia menete az Országos Onkológiai Intézetben



2. ÁBRA. A klinikai tumortérfogat (sárga kontúr) kiterjesztése tervezési céltérfogattá (PTV) a három vizsgált protokoll alapján (IGRT: képvezérelt sugárkezelés, ART-DÁN: dániai adaptív protokoll, ART-001: az Országos Onkológiai Intézet adaptív protokollja)

a besugárzást. A betegspecifikus margóképzés céljából az első három frakció leadása után ismét készül egy CBCT.

A képanyagok alapján három fontos változást tudunk ellenőrizni. A frakciók közötti, úgynevezett interfrakcionális változásokat a tervezési CT és az adott napi első CBCT, az intraadaptációs változásokat a frakció során az első és második CBCT, a kezelés alatti változásokat pedig a második és harmadik CBCT közötti eltérésekkel mérhetjük. Emellett két CBCT alapján naponta figyeltük a hólyag térfogatának változását milliliterben, majd ezt osztottuk el a vizsgált CBCT-k között eltelt, percben mért idővel, ezáltal megkaptuk a hólyagtelődésre vonatkozó adatokat ml/perc-ben.

Annak érdekében, hogy a védendő szervek dózisterhelése kielégítő és a céltérfogat helyzete minél inkább azonos legyen, közvetlenül a kezelés előtt a betegek kiürítik a hólyagjukat, így üres hólyaggal érkeznek a kezelésre. A betegek előkészítésében fontos a diéta, legfőképp a különböző vízajtó hatású élelmiszerek, illetve a puffadást okozó ételek, italok kerülése. Ez lényeges, mert a megnövekedett hólyagtelődés dinamikusabban változó anatómiával jár, a gázzal telt belek mellett pedig az MI nehezen tud megfelelő kontúrokat létrehozni, ami az adaptációs folyamatot akadályozhatja.

Az 001-ben alkalmazott protokoll során is történik betegspecifikus margóképzés. Ehhez az első három kezelés adatait vesszük alapul. A CTV kiterjesztését olyan módon határozzuk meg, hogy az teljesen lefedje a kezelés végi hólyagtérfogatot. Végül az így kapott legnagyobb kiterjesztést adjuk a CTV-hez (PTV^{ART-001}).

Az adatgyűjtés folyamata

A kezeléseknél információ: a képanyagok, a dóziseloszlások, a kiválasztott terv és a kezeléseknél időtartama az Ethos rendszerben kerülnek rögzítésre. A képanyagokat az Eclipse

besugárzó rendszerbe (Varian Medical Systems, Palo Alto, USA) átemelve kapunk lehetőséget a retrospektív adatelemzésre. Első lépésként minden CBCT-n (n=512) kontúroztuk a húgyhólyagot, ebbe a folyamatba információtartalmuk miatt azokat a felvételeket is belevettük, melyek bizonyos esetekben a kötelező CBCT-ken felül készültek. A klinikai céltérfogat minden esetben a hólyagkontúr volt. Ezután elkészítettük mind a három vizsgált kezelési mód szerint a PTV-eket (2. ábra). Végül táblázatba gyűjtve elemeztük a kapott eredményeket.

Betegek

Munkánkban nyolc húgyhólyag-daganatos beteg OART-kezelését vizsgáltuk. A páciensek között egy nő, illetve hét férfi volt, átlagéletkoruk 68 év (53–78 év) volt. A tumor grádusa és szövettana minden esetben rosszul differenciált TCC volt. A betegek adatait az 1. táblázat mutatja. Hatan radioke-moterápiás kezelésben részesültek, a sugárkezelés alatt átlagosan 4 széria (3–6) ciszplatin-kemoterápiát kaptak heti 40 mg/tfm² dózisban.

Három esetben történt tumorágyjelölés Lipiodollal[®], ami egy röntgenfogó kontrasztanyag. A Lipiodollt a második, komplettáló TUR során, cisztoszkópiás eszközön átvezetett tűn kis mennyiségben (néhány ml) befecskendezik a tumorágyzéli hólyagfalrészekbe. Ennek eredményeképp a tervezési CT-n a tumorágy jól felismerhető, így ennek a területnek a dózis-kiemelése lehetséges.

EREDMÉNYEK

A hólyag telődésének mértéke, illetve iránya

OART során a hólyagtelődés követésére térfogat és irány tekintetében is van lehetőség. A vizsgálatban összesen 240 frakció 512 CT-felvételét vizsgáltuk. Megfigyelhető volt, hogy

1. TÁBLÁZAT. A tanulmányunkban vizsgált betegek adatai

Nem	Kor	Szövettan	Radioterápia-frakciószám (dózis)	Radiokemoterápia	Megjegyzés	
1	férfi	53	TCC Gr. III. pT2 N0 M0	30 (tumorágy: 63 Gy, hólyag: 57 Gy, kismedence: 51 Gy)	igen (ciszpaltin)	lipiodol
2	férfi	78	TCC Gr. III. pT2 N0 M0	35 (hólyag: 63 Gy, kismedence: 45 Gy)	igen (ciszpaltin)	
3	férfi	66	TCC Gr. III. pT4 N0-1 M0	35 (hólyag: 63 Gy, kismedence: 45 Gy)	igen (ciszpaltin)	
4	nő	68	TCC Gr. III. pT2 N0 M0	30 (tumorágy: 63 Gy, hólyag: 57 Gy, kismedence: 51 Gy)	igen (ciszpaltin)	lipiodol
5	férfi	65	TCC Gr. III. pT2 N1 M0	30 (tumorágy: 63 Gy, hólyag: 57 Gy, kismedence: 51 Gy)	igen (ciszpaltin)	lipiodol
6	férfi	77	TCC Gr. III. pT2 N0 M0	22 (hólyag: 55 Gy)	nem	hipofrakcionálás
7	férfi	67	TCC Gr. III. PT2 N0 M0	23 (hólyag: 46 Gy)	nem	
8	férfi	73	TCC Gr. II. cT3 N0 M0	35 (hólyag: 63 Gy, kismedence: 45 Gy)	igen (ciszpaltin)	

TCC: tranziciocelluláris karcinóma, Gr: tumor grádusa

ameddig kaudálisan kis, addig az anatómiai viszonyoknak megfelelően kraniálisan kifejezett variabilitást mutattak a kontúrok (3. ábra).

A vizsgált betegcsoportban hatan kaptak szimultán radiokemoterápiás kezelés részeként ciszpaltint. Közülük hárman kapták a szisztémás terápiát adott napokon a sugárkezelés frakciója előtt. A kemoterápia miatti fokozott hidrálás jóval gyorsabb hólyagtelődéssel járt. Az első vizsgált páciens esetében a kemoterápiás napokon mért átlagos hólyagtelődés 5,28 ml/perc (3,7–6,71 ml/perc) volt. Ezzel szemben a többi alkalommal az átlag csupán 1,4 ml/perc (0,17–4,95 ml/perc) volt. Egy másik beteg kezelése során is hasonló változásokat tapasztaltunk, esetében a kemoterápiás napokon az átlagos hólyagtelődés 3,62 ml/percnek (2,05–5,19 ml/perc), míg a többi napon 1,03 ml/percnek (0,013–3,2 ml/perc) adódott.

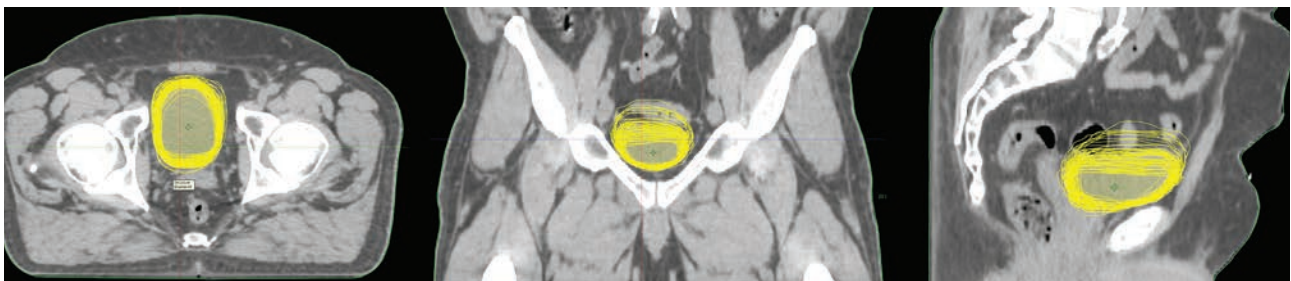
A harmadik radiokemoterápiás kezelésben részesülő beteg csökkent glomeruláris filtrációs rátája miatt a ciszpaltinciklusokat két napra bontva kapta meg, illetve nem is tudta befejezni a szisztémás kezelést. Esetében a kemoterápiás napokon az átlagos hólyagtelődés 0,52 ml/perc (0,2–0,87 ml/

perc), miközben azokon a napokon, mikor ciszpaltint nem kapott, 0,21 ml/perc (0,04–1,22 ml/perc) volt. A hólyagtelődési adatokat a 4. ábra mutatja be.

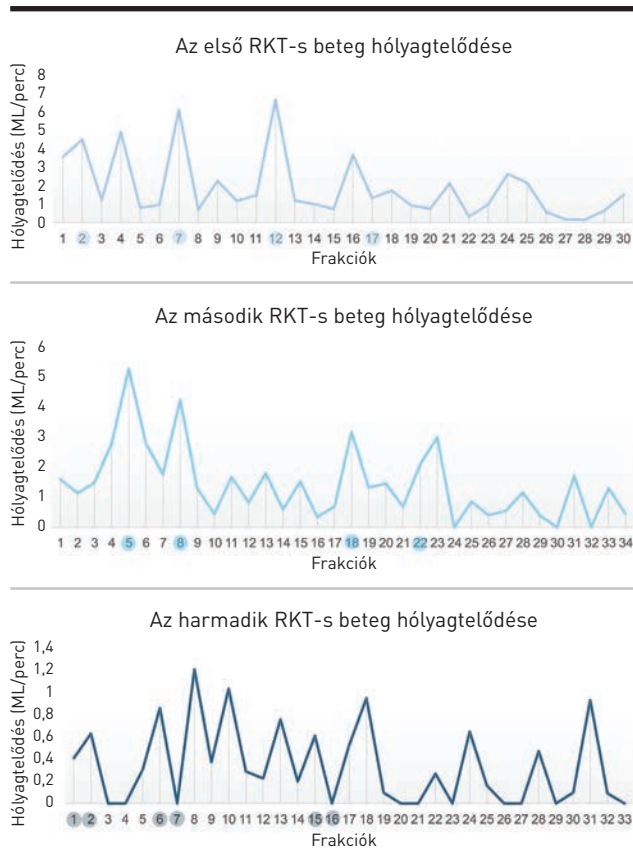
A PTV kiterjedése

Az IGRT és az adaptív protokollok közötti fő különbség, hogy adaptív sugárterápiás módszerrel nagyobb mértékben lehet követni a hólyag elmozdulását és alakváltozását. Ennek megfelelően PTV^{IGRT} használatakor kaudálisan, illetve poszterior irányban a kiterjesztés nagyobb, mint ahogy az adaptív protokolloknál szükséges. Az adaptív protokoll szerint viszont kraniálisan sokszor nagyobb kiterjesztés szükséges, mint amit az izotropikus PTV^{IGRT} margóképzés során alkalmazunk.

Összevetve az adatokat, elmondható, hogy a céltérfogatok átlaga PTV^{IGRT} használatakor 417,2 cm³ [240,2–991,3 cm³], PTV^{ART-DÁN} mellett 373,7 cm³ [174,9–1033,6 cm³] és PTV^{ART-001} protokoll során 283,2 cm³ [97,1–810,4 cm³] volt. Az egyéni margóképzést figyelembe véve ezeket az adatokat betegenként is vizsgáltuk, ezeket az eredményeket tünteti fel a 2. táblázat.



3. ÁBRA. Egy férfibeteg összes (a tervezési CT-n és a 65. kezelés alatti CBCT-n) berajzolt hólyagkontúrja a tervezési CT-re másolva egy-egy axiális (bal), koronális (középső) és szagittális (jobb) nézetben



4. ÁBRA. A három, szimultán radiokemoterápiában (RKT) részesült beteg frakciónkénti hólyagtelődési sebessége. A kékkel kiemelt napok jelölik a kemoterápiás alkalmakat

OART során a napi anatómia figyelembevétele, illetve az egyéni margó képzése miatt csökkenthető a PTV nagysága. Ennek vizsgálatához a PTV^{IGRT} kiterjedéseit vettük alapul,

tehát ezt tekintettük 100%-nak. Dániai margók esetén a tervezési céltérfogatot 12,2%-kal, OOI-s margók esetén pedig 34,1%-kal lehetett csökkenteni, mindkét változás szignifikáns mértékű volt ($p < 0,0001$) az IGRT protokollhoz képest. A kapott adatokat betegenként a 3. táblázat tartalmazza. Látható, hogy egy beteg esetében (7. beteg) adaptív protokollok mellett nagyobb PTV-kiterjesztéseket kaptunk, illetve egy másik beteg (4. beteg) vizsgálatakor a PTV^{ART-DÁN} alkalmazásával a PTV^{IGRT}-hez képest nagyobb céltérfogatot kaptunk.

A PTV-CTV különbségeinek alakulása

A PTV térfogati változásai mellett vizsgáltuk a tervezési céltérfogatnak azt a részét, ami a CTV-n, tehát a hólyagon kívül esik, vagyis az előírt dózissal úgymond feleslegesen besugárzott ép szöveti térfogatokat is. Ezek az adatok részletesen a 4. táblázatban találhatóak. A PTV^{IGRT}, a PTV^{ART-DÁN} és a PTV^{ART-OOI} protokoll mellett ezen térfogatok átlaga 285,6 cm³ (180,2–509,1 cm³), 243,3 cm³ (45,1–550,8 cm³) és 151,5 cm³ (29,1–338,4 cm³) volt ebben a sorrendben. Látható, hogy az OOI-ben alkalmazott protokoll szerint ez a térfogat az IGRT-hez képest majdnem a felére csökkent. Párosított Wilcoxon-próbával mindkét vizsgált adaptív protokoll mellett szignifikánsan ($p < 0,0001$) csökkentek a CTV-n kívüli, de PTV-n belüli, tervezetten az előírt dózissal irradiált ép szöveti térfogatok.

CTV-n kívül eső ép szövet volt a PTV^{IGRT} 71%-a, PTV^{ART-DÁN} 66%-a, és a PTV^{ART-OOI} 53%-a.

Céltérfogat-tévesztés

Munkánk során figyelmet fordítottunk a céltérfogat-tévesztésekre is, tehát arra, hogy a CTV-nek van-e olyan része, mely esetenként a PTV-n kívül esik, azaz, hogy van-e a CTV-nek aluldozírozott része, és ha igen, akkor az mekkora.

A kutatás során 240 kezelési frakció alatt összesen 46 esetben történt tévesztés. PTV^{IGRT} és PTV^{ART-DÁN} mellett

2. TÁBLÁZAT. A tervezési céltérfogat (PTV) képzése során kapott térfogati eredmények az egyes betegekre

Beteg	Átlag PTV ^{IGRT} (cm ³) (min.–max.)	Átlag PTV ^{ART-DÁN} (cm ³) (min.–max.)	Átlag PTV ^{ART-OOI} (cm ³) (min.–max.)
1	428,14 [352,3–550,5]	246,3 [199,4–317,4]	282 [230,7–364]
2	341 [288–431]	284,5 [238–367]	209,9 [173–277]
3	374,8 [336,3–476,3]	262,8 [229,5–348]	217,6 [188,3–293,7]
4	567,4 [298,7–991,3]	594,5 [315,3–1033,6]	445,9 [219,3–810,4]
5	269,9 [240,2–310,4]	209,8 [185–243,8]	131 [114,5–155,2]
6	608,8 [476,8–827,5]	596,8 [468,5–811,2]	422,7 [320,8–595,3]
7	367,1 [279,4–670,1]	500,8 [397,6–846,5]	382,1 [296,1–687]
8	322 [257,3–416,6]	222,7 [174,9–297]	129,4 [97,1–182,5]
Összes érték átlaga	417,2 [240,2–991,3]	373,7 [174,9–1033,6]	283,2 [97,1–810,4]

IGRT: képvézérelt sugárkezelés, ART-DÁN: dániai adaptív protokoll, ART-OOI: az Országos Onkológiai Intézet adaptív protokollja

3. TÁBLÁZAT. A tervezési céltérfogat csökkenésének mértéke a dán és az Országos Onkológiai Intézetben használt adaptív sugárterápiás protokoll során a nem adaptív, képzérelt sugárkezeléshez képest

Beteg	PTV ^{ART-DÁN}		PTV ^{ART-001}	
	Térfogatcsökkenés (cm ³)	%	Térfogatcsökkenés (cm ³)	%
1	182,8	42%	140,1	33%
2	56,6	17%	131,1	39%
3	112	30%	157,2	42%
4	-27,1	-5%	121,5	22%
5	60,1	22%	138,9	52%
6	12	2%	186,1	31%
7	-133,7	-37%	-15	-4%
8	99,3	31%	150,6	47%
átlag	43,5	12%	134	34%

A negatív számok a céltérfogat növekedését jelzik. PTV: tervezési céltérfogat, ART-DÁN: dániai adaptív protokoll, ART-001: az Országos Onkológiai Intézetben fejlesztett adaptív protokoll

13-13 alkalommal, míg PTV^{ART-001} protokoll használatával 20 esetben tapasztaltunk ilyen hibát. Ugyan az IGRT és a dániai protokoll mellett is 13-13 esetben történt tévesztés, ez csupán számbeli egyezés, nem ugyanazon frakciókat érintették az eltérések. Az aludozírozott térfogatok átlaga az IGRT, a Dániában használt adaptív, illetve az 001-ben fejlesztett egyedi biztonsági zóna mellett 9,4 cm³ [0,4–56,4 cm³], 1,7 cm³ [0,1–5,1 cm³] és 1,8 cm³ [0,1–21,2 cm³] volt, ebben a sorrendben. Látható, hogy átlagosan igen kis térfogatról van szó, és kicsi a valószínűsége annak, hogy

ezek a tumorkontroll elmaradásában jelentős szereppel bírnak. Ha a céltérfogat-tévesztéseket vizsgáljuk, az IGRT protokollhoz képest nincs szignifikáns különbség az adaptív margók esetén (ART-DÁN: 0,0943, ART-001: 0,0574).

A legnagyobb eltérés 56,4 cm³ volt, ezt az IGRT protokoll alkalmazásakor kaptuk. További jelentősebb céltérfogat-tévesztések egy kivétellel, ami 001-s margóképzés mellett jött létre, szintén az IGRT során képzett PTV-hez köthetők. Ezek az eltérések 24,9 cm³, 21,2 cm³ és 12,6 cm³ voltak, melyből a második, tehát a 21,2 cm³-es tévesztés történt PTV^{ART-001} alkalmazása mellett.

4. TÁBLÁZAT. A tervezési és klinikai céltérfogatok különbsége (PTV-CTV) (az előírt dózissal úgymond feleslegesen besugárzott térfogat) képzérelt sugárkezelési (IGRT), a dániai, illetve az Országos Onkológiai Intézetben (001) használt adaptív sugárterápiás protokollok mellett

Beteg	Feleslegesen besugárzott térfogatok átlaga (cm ³)		
	IGRT	Dániai margó	001-s margó
1	307,7	131,4	166,4
2	253,8	196,6	122,2
3	276,3	164,1	118,5
4	346,7	377,6	224,9
5	212,3	157,2	72,9
6	383,8	371,9	197,5
7	238,5	370,2	250,5
8	237,4	137,4	43,9
Összes érték átlaga	285,6	243,3	151,5

Kezelési idők

Adaptív besugárzás esetén fontos tényező a kezelés ideje, ami a betegbeállításától a kezelés végéig tart. Ez az 001-ben végzett OART kezelések során átlagosan 24 perc 9 másodperc (12 perc 46 másodperc – 52 perc 49 másodperc) volt.

A konvencionális sugárterápiához képest OART kezelések során a többletidőt az intraadaptációs időtartam jelenti. Az adaptáció folyamata a kezdő CBCT-től a kezelés előtti CBCT-ig tart. Ez az idő átlagosan 14 perc 26 másodperc volt a 8 betegnél. 240 frakciót vizsgálva a leghosszabb adaptálási idő 41 percnél, a legrövidebb 7 percnél adódott.

Az adaptálási folyamat időtartamát növelheti a beteg nem megfelelő együttműködése, a képalkotó (CBCT) gyengébb minősége, és a lipiodolos tumorágyjelölés is. Ez utóbbi az eggyel nagyobb számú céltérfogat (tumorágy) kapcsán is okoz növekedést az adaptációs időtartamban.

MEGBESZÉLÉS

A húgyhólyag sugárterápiája során fontos tényező, hogy a húgyhólyag minél pontosabban megkapja a megfelelő

dóvizt a környező szervek legnagyobb mértékű védelme mellett. Ennek eléréséhez kínál új lehetőségeket az OART azáltal, hogy a különböző hólyagteltség miatti napi térfogatváltozás figyelembe vehető, és ennek köszönhetően mindig az adott napra adaptált besugárzási terv készíthető. Az OART a hólyagdaganatok mellett számos egyéb tumoros megbetegedés kezelése esetén is előnyt jelenthet. Főképp azon régiókban hasznos, ahol napi szinten, de akár percek alatt is nagy változások várhatóak a céltérfogat körüli anatómiai viszonyokban, ilyen terület például a kismencedencei régió. Emellett előnyt jelenthet azokban az esetekben, amikor a gyors tumorválasz miatt jelentős térfogatcsökkenés vagy esetleg hirtelen nagymértékű fogyás megváltoztatja az anatómiát. Ezeknek megfelelően a szakirodalomban fellelhetők fej-nyak, prosztatá-, tüdő-, pankreasz- és nőgyógyászati tumorok adaptív sugárkezeléséről szóló vizsgálatok is [13–20].

Hólyagdaganatok kezelésében az OART mellett egy korábbi adaptív technikát is fontos megemlíteni, ez a naponta választott tervvel történő (plan of the day, POD) adaptív besugárzás. A POD során több besugárzási tervet készítenek, hólyag esetében általában hármat (üres, közepesen telt és telt hólyagra) majd a kezelés előtt készült CBCT alapján az adott napra kiválasztják a legpontosabb dóziseloszlást kínáló változatot. Ebben az esetben nincs tehát naponta újratervezett és optimalizált kezelés, de mégis történik korlátozott napi adaptáció. Mindkét adaptív technikának van előnye, POD esetén a kezelés ideje lényegesen rövidebb, ezzel pedig kisebbek az adaptálás alatti anatómiai változások. Ugyanakkor OART esetén nagyobb mértékben és pontosabban tudunk igazodni az anatómiához [21, 22].

OART alkalmazásával lehetőséget kapunk a hólyag térfogat- és alakváltozásainak követésére. A húghólyag alapjának rögzítettsége miatt a telődés okozta térfogatnövekedés leginkább kraniális irányban mutatkozik meg. Ez magyarázza az IGRT és az adaptív PTV-k közötti különbségeket. Adaptív protokollok egyéni margóképzései során nem egy izotropikus kiterjesztést alkalmazunk, hanem figyelembe vesszük a beteg anatómiáját és hólyagtelődési változásait, majd ezeknek megfelelően számítjuk ki a szükséges biztonsági zónákat a különböző irányokban. Így csökkenhet a hólyag alatti szövetekre, a rektumra és nőkben a vaginára eső sugárterhelés [23].

Az adaptív sugárterápia és az egyedi margóképzés fontos eredménye a besugárzott térfogatok csökkentése. A kapott PTV-eredmények alapján látszik, hogy a három protokoll közül a legnagyobb minimális (240,2 cm³) és átlag (417,2 cm³) térfogati értékek az IGRT protokoll mellett jöttek létre. Ez könnyen magyarázható az IGRT során használatos 1,8 cm-es biztonsági margóval, amire a betegbeállítási, illetve a szerv mozgása során keletkező hibák miatt van szükség. Ezzel szemben a legnagyobb maximális térfogatot (1033,6 cm³) PTV^{ART-DÁN} során tapasztaltuk. Ennek oka két tényezőre vezethető vissza. Egyrészt az első, biztonsági margóképzés

szempontjából is fontos kezelések alkalmával igen eltérő térfogati adatokat kaptunk, így a fenti beteg esetében egy nagyobb biztonsági zónára volt szükség, másrészt az adott páciens (4. beteg) a kezelésre nem mindig teljesen kiürített hólyaggal érkezett. A betegek hólyagürítése akadályozott lehet átmenetileg vagy tartósan, ez növeli a céltérfogatot és a biztonsági zónát is. Esetében a PTV^{ART-001} nem járt nagy volumenekkel, ami a két margóképzési folyamat közti különbségek miatt lehet. Fontos kiemelni, hogy mivel az egyéni biztonsági margó meghatározása az első kezelése során gyűjtött információk alapján történik, az ezekben tapasztalt nagy eltérések szélesebb egyedi margót eredményezhetnek. Ez mind a két adaptív sugárterápiás margóképzésre igaz. A megoldást a betegdukáció mellett a kiugró hólyagtelődési adatok revíziója, eggyel több korai frakció képalkotó adatainak bevonása jelentheti. A legkisebb térfogatokat az OOI-protokollal kaptuk. Ennek hátterében az állhat, hogy frakciónként három képalkotás alapján, az adaptálás folyamatát is figyelembe véve képeztünk PTV-t, ellentétben a dániai margóval, ahol kezelésként két CT-képsorozat alapján történik a PTV-képzés, többlet (0,5 cm) biztonsági zóna hozzáadásával. Az adaptív margók térfogati kiterjedéseinek adatai IGRT protokollhoz viszonyítva is vizsgálhatók. A dán protokoll mellett 12,2%-os, míg OOI-protokoll alkalmazásakor 34,1%-os átlagos céltérfogat-csökkenést tapasztaltunk.

A térfogati adatok ismerete mellett figyeltük a tervezési céltérfogat CTV-n kívül eső részét. Tekintettel az IGRT kiterjedt biztonsági zónájára, könnyen érthető, hogy ebben az esetben kaptuk a legnagyobb volumet, a dán munka alapján képzett PTV ennél kisebb volt, míg az OOI-protokoll esetében kaptuk a legkisebb PTV-t. Ez utóbbi vezet átlagosan a legkisebb biztonsági zónához, így itt lesz a legkisebb a CTV-n kívül eső besugárzott terület is. Ezek alapján is kimondható, hogy a feleslegesen besugárzásra kerülő szöveti térfogatok csökkennek az adaptív protokollok használatával.

Fontos szempont az is, hogy a CTV-nek van-e aludozított része. A legtöbb hiba a legkisebb PTV-t használó OOI-protokoll mellett történt, összesen 20 esetben. Adaptív protokollokkal ugyanakkor jelentősen kisebb térfogatot érintő hibák fordulnak elő, mint PTV^{IGRT} mellett. Ennek oka az, hogy míg az adaptív protokollokkal követni lehet a páciens húghólyagjának változásait, addig az IGRT izotropikus kiterjesztésével nem.

Az online adaptív kezeléseket fontos hátránya a kezelési idő növekedése, a konvencionális sugárkezelések 3-4 perces frakciónkénti idejéhez képest. OART során az adaptálás időtartamával nő a frakció ideje és ez a megnyúlt kezelési idő nagyobb térfogatváltozásokkal járhat. Az ebből adódó hibák viszont magával az adaptálással és az egyéni margóképzéssel kiküszöbölhetők. Az intraadaptációs időt tovább növelheti a beteg gyenge együttműködése. Ez megnyilvánulhat abban, hogy a páciens nem tartja be a kezelés előtti hólyagürítést,

esetleg a diétát, és ez utóbbi okán gyorsabb a hólyagtelődése, gázzal teli a béltraktusa. Ezek olyan tényezők, melyek befolyásolják az MI által elkészített influenszerkontúrok minőségét, több hiba esetén pedig a javítási folyamat is hosszabb. Mindezek mellett pedig rossz együttműködés esetén akár nagyobb térfogatok használatára is szükség lehet. Az adaptív sugárterápiában részesülő betegek kiválasztásában nem voltak kizáró tényezők, ugyanakkor nem megfelelő együttműködés esetén lehetőség volt IGRT kezelésre váltani. Azonos okból jár hosszabb adaptálási folyamattal a lipiodolos tumorágyjelölés, illetve különböző fémek, például protézisek jelenléte. Betegtől független nagymértékű hólyagtelődéssel jár adott napon a sugárkezelést megelőző kemoterápia, melynek során nagyfokú hidrálás történik. Ilyen esetekben az adaptív kezelési idő csökkentéséhez hozzájárul a radiográfusok és az OART-ben részt vevő orvosok megfelelő képzése és gyakorlata mel-

lett egy új intézeti irányelv is, amely szerint adott napokon a páciensek előbb kapják meg a sugárterápiát, majd ezután a szisztémás kezelést.

ÖSSZEFOGLALÁS

Tudomásunk szerint hazánkban először alkalmaztunk napi OART-t húgyhólyagtumoros betegek sugárkezelésében. OART során előny az adott betegre szabott biztonsági zóna létrehozása, a besugárzott térfogatok csökkentése és pontosítása, és ezzel együtt a védendő szervek nagyobb fokú védelme. OART-vel a céltérfogat-tévesztés száma nem, de mértéke csökkenthető. A módszer pontos megvalósításához fontos a beteg megfelelő együttműködése és a kezelést végzők gyakorlata és képzése. Tekintettel a hosszabb kezelési időre, illetve a CBCT-k okozta emelkedett sugárterhelésre, kifejezetten fontos az adaptív terápiára alkalmas betegek megfelelő kiválasztása.

IRODALOM

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al: Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 71:209-249, 2021
- Mossanen M: The epidemiology of bladder cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 35:445-455, 2021
- Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, et al: Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends. *Eur Urol* 71:96-108, 2017
- Richters A, Aben KKH, Kiemeny LALM: The global burden of urinary bladder cancer: an update. *World J Urol* 38:1895-1904, 2020
- van Hoogstraten LMC, Vrieling A, van der Heijden AG, et al: Global trends in the epidemiology of bladder cancer: challenges for public health and clinical practice. *Nat Rev Clin Oncol* 20:287-304, 2023
- Polgár Cs: Onkológia és sugárterápia. Semmelweis Kiadó, Budapest 2018, pp. 38-39, 40-43, 43, 48-51, 61-65, 76-79, 171-176
- Lenis AT, Lec PM, Chamie K, et al: Bladder cancer: a review. *JAMA* 324:1980-1991, 2020
- Ahmadi H, Duddalwar V, Daneshmand S: Diagnosis and staging of bladder cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 35:531-541, 2021
- Sun M, Trinh QD: Diagnosis and staging of bladder cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 29:205-218, 2015
- Kamat AM, Hahn NM, Efstathiou JA, et al: Bladder cancer. *Lancet* 388:2796-2810, 2016
- Pokharel S, Pacheco A, Tanner S: Assessment of efficacy in automated plan generation for Varian Ethos intelligent optimization engine. *J Appl Clin Med Phys* 23:e13539, 2022
- Schaue D, McBride WH: Opportunities and challenges of radiotherapy for treating cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 12:527-540, 2015
- Åström LM, Behrens CP, Calmels L, et al: Online adaptive radiotherapy of urinary bladder cancer with full re-optimization to the anatomy of the day: Initial experience and dosimetric benefits. *Radiother Oncol* 171:37-42, 2022
- Glide-Hurst CK, Lee P, Yock AD, et al: Adaptive radiation therapy (ART) strategies and technical considerations: a state of the ART review from NRG oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 109:1054-1075, 2021
- Byrne M, Archibald-Heeren B, Hu Y, et al: Varian ethos online adaptive radiotherapy for prostate cancer: Early results of contouring accuracy, treatment plan quality, and treatment time. *J Appl Clin Med Phys* 23:e13479, 2022
- Zwart LGM, Ong F, Ten Asbroek LA, et al: Cone-beam computed tomography-guided online adaptive radiotherapy is feasible for prostate cancer patients. *Phys Imaging Radiat Oncol* 22:98-103, 2022
- Kong V, Hansen VN, Hafeez S: Image-guided adaptive radiotherapy for bladder cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 33:350-368, 2021
- Nasser N, Yang GQ, Koo J, et al: A head and neck treatment planning strategy for a CBCT-guided ring-gantry online adaptive radiotherapy system. *J Appl Clin Med Phys* 24:e14134, 2023
- Mittauer KE, Yarlagadda S, Bryant JM, et al: Online adaptive radiotherapy: Assessment of planning technique and its impact on longitudinal plan quality robustness in pancreatic cancer. *Radiother Oncol* 188:109869, 2023
- Shelley CE, Bolt MA, Hollingdale R, et al: Implementing cone-beam computed tomography-guided online adaptive radiotherapy in cervical cancer. *Clin Transl Radiat Oncol* 40:100596, 2023
- Lutkenhaus LJ, Visser J, de Jong R, et al: Evaluation of delivered dose for a clinical daily adaptive plan selection strategy for bladder cancer radiotherapy. *Radiother Oncol* 116:51-56, 2015
- Huddart R, Hafeez S, Lewis R, et al: Clinical outcomes of a randomized trial of adaptive plan-of-the-day treatment in patients receiving ultra-hypofractionated weekly radiation therapy for bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 110:412-424, 2021
- Nicholas S, Chen L, Choflet A, et al: Pelvic radiation and normal tissue toxicity. *Semin Radiat Oncol* 27:358-369, 2017