

**A tüdő tumorok mozgásainak CT-MR alapú vizsgálata, a
daganatmozgások jelentősége a tüdőrák sugárkezelésében**

PhD Tézis

dr. Kovács Árpád

Doktori Iskola vezető: Prof. Dr. Bódis József

Programvezető: Prof. Dr. Ember István

Témavezető: Prof. Dr. Repa Imre

Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar

Program: D-2-6

Modern képfeldolgozási módszerek alkalmazása a diagnosztikában és sugárterápiában

2007

Tartalom

1. Bevezetés.....	6
1.1. A tüdőrák epidemiológiája	7
1.2. A tüdőrák patológiája	8
1.3. A tüdőrák genetikája	9
1.4. A tüdőrák képalkotó diagnosztikája	10
1.4.1. RTG diagnosztika a tüdőrákban	10
1.4.2. CT diagnosztika a tüdőrákban.....	10
1.4.3. MRI diagnosztika a tüdőrákban	11
1.4.4. PET szerepe a tüdőrák diagnosztikájában	12
1.5. A tüdőrák kezelése	13
1.5.1. A tüdőrák sebészete.....	13
1.5.2. A tüdőrák kemoterápiája	14
1.5.2.1. Nem kissejtes tüdőrák- NSCLC kemoterápiája.....	14
1.5.2.2. Kissejtes tüdőrák- SCLC kemoterápiája	15
1.5.3. A tüdőrák radioterápiája.....	16
1.5.3.1. Postoperatív sugárkezelés	16
1.5.3.2. Agresszív, nem sebészi kezelés (I-IIIb stádiumok).....	18
1.5.3.3. A tüdőrák sugárkezelésének Intézeti protokollja	19
2. Problémafelvetés- célkitűzések	21
2.1. A daganatmozgások dinamikus MR alapú vizsgálata	23
2.2. A tumor mozgás hatása a besugárzás tervezésben	23
2.3. Maszkrogzítás hatása a tumor mozgásra	23
3. Anyag és módszer	24
3.1. Dinamikus MRI alapú mozgásvizsgálat.....	24
3.1.1. Betegkiválasztás	24
3.1.2. A dinamikus MRI vizsgálat menete	25
3.1.3. Tumor mozgás analízis.....	25
3.2. Daganatmozgás tervezésre gyakorolt hatása	27
3.2.1. Betegkiválasztás	27
3.2.2. Betegrögzítés, tervezéses CT vizsgálat	27
3.2.3. Tervezés, képfúzió, DVH analízis.....	28
3.3. Maszkrogzítás tumor mozgásra gyakorolt hatása	29
3.3.1. Betegkiválasztás	29

3.3.2.	Beteg előkészítés, CT vizsgálat.....	30
3.3.3.	Mozgásanalízis	33
3.4.	Mellkasfali mozgás analízis	33
3.4.1.	Diaphragma mozgás analízis.....	33
3.4.2.	Daganatmozgás analízis	33
3.4.3.	Statisztikai analízis	34
4.	Eredmények.....	35
4.1.	Tumor mozgások MR alapú analízise	35
4.2.	A tervezéskor fellépő bizonytalanságok vizsgálata.....	35
4.3.	A maszkrogzítés hatása a tumor mozgásra.....	36
5.	Megbeszélés	38
5.1.	Akut és krónikus mellékhatások a tüdőrák sugárkezelésében.....	38
5.2.	MRI alapú mozgás analízis	41
5.3.	Tumormozgás tervezésre gyakorolt hatása	45
5.4.	Maszkrogzítés hatása a tumor és mellkasfali mozgásokra	47
6.	Konklúzió	50
6.1.	Dinamikus MRI alapú mozgás analízis.....	50
6.2.	Tervezéskor fellépő bizonytalanságok analízise	50
6.3.	Maszkrogzítés vizsgálata.....	50
7.	Referenciák	52
8.	Függelékek	61
9.	Ábrák, táblázatok	66
10.	Köszönetnyilvánítás	81
11.	A témához kapcsolódó tudományos közlemények	82

Alkalmazott rövidítések jegyzéke

AJCC- American Joint Committee on Cancer

AUC- area under curve

BED- Biológiai ekvivalens dózis

BTV- biological target volume

CHART- continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy-

CI- coverage index

CT- computer tomographia

CTV- clinical target volume

DNS- dezoxi-ribo nukleinsav

DVH- dose volume histogram

EGFR- epithelial growth factor

EKG- elektro kardio gramm

EMG- elektro myographia

EP- etoposid platina

FDG- fluoro dezoxi glükóz

FEV-légúti áramlási ellenállás

FNA- fine needle aspiration

FOV- field of view

GTV- gross tumor volume

Gy- Gray

HDR-AL high dose rate after loading

ICRU- International Commission on Radiation Units and Measurement

IGRT- image guided radiotherapy

IM- internal margin

IMRT- intensity modulated radiotherapy

ITV- internal target volume

MRI- magnetic resonance imaging

MRS- magnetic resonance spectroscopy

NCCN- National Comprehensive Cancer Network

NMR- nuclear magnetic resonance

NSCLC- non small cell lung cancer

PEG- percutaneous endoscopic gastrostomy

PET- pozitron emission tomograph

PTV-planning target volume

RF- radio frekvency

RTG- röntgen

SCLC- small cell lung cancer

SD- standard deviation

SM- setup margin

SPECT- single photon emission computed tomography

TE- echo time

TR- repetition time

UH- ultrahang

VATS- video-assisted thoracic surgery

VCS- vena cava superior

VEGF- vascular endothelial growth factor

1. Bevezetés

A daganatos megbetegedések a modern társadalmak egyik vezető közegészségügyi problémája. Napjainkban a kardiovaszkuláris halálozás mellett a második legfontosabb halálozásért felelős tényező a rákos betegségek okozta mortalitás.

A tüdőrák kiemelt jelentőséggel bír a daganatos kórképek között, napjainkra mind a férfi mind a női populációban a vezető daganatos halálókká vált. Ennek hátterében főként a betegség hatékony kezelési módszerének hiánya, valamint a környezeti és szociális körülmények kedvezőtlen alakulása áll. Sajnálatos módon számos egyéb betegségcsoporttal ellentétben (pl.: emlőrák, bőrrák, colorectalis rák, haematológiai malignus betegségek) a tüdőrák stádiumfüggetlen 5 éves túlélési adataiban nem látunk jelentős előrelépést az 5-10 évvel ezelőtti adatokkal összevetve.

A tüdőrák korszerű kezelése komplex team munka eredménye. A lokális kezelésben a műtét mellett, illetve azt kiegészítve- esetleg azt helyettesítve- a sugárkezelés játszik rendkívül fontos szerepet. A malignus tüdőbetegségek 3D alapú sugárkezelésében több sarkalatos problémával kell szembesülnünk. Az egyik fontos faktor az, hogy tüdőrák esetén az irradiálandó terület sugár érzékeny környezetben helyezkedik el (a tüdő szövete, a gerincvelő, a szív), és ezen szövetek esetleges sérülései komoly kezelési tétfogati és dózislimitáló tényezők. A limitáló tényezők miatt nem lehet korlátlanul növelni a kezelt terület nagyságát és a leadott dózist, ezáltal sok esetben kompromisszumokra kényszerül a kezelést végző orvos.

Munkacsoportunk egy másik alapvető és rendkívül fontos tényezővel, a természetes légző mozgásból adódó daganat- és szervmozgás kutatásával foglalkozott. A daganatmozgás vizsgálata az elmúlt években került a figyelem középpontjába, főleg a tüdőrákok esetén, hiszen ebben a lokalizációban kell számítanunk jelentős légzésszinkron elmozdulásokra. Az a tény, hogy a tüdőrák miatt sugárkezelésben részesülő betegek nagy részénél kell lokális kiújulásra számítani rávilágít az elégséges ellátás kérdéskörére: elegendő dózisban elegendő tétfogatot látunk-e el? Elegendő-e az a biztonsági zóna, melyet a napi rutinban alkalmazunk a mozgásból származó hibák kiküszöbölésére?

Dolgozatomban áttekintést adok a tüdőrákkal kapcsolatos legfontosabb etológiai-epidemiológiai adatokról, a betegség kezelési lehetőségeiről. Ismeretem munkacsoportunk vizsgálatainak céljait, menetét valamint a kérdéskörben elért eredményeinket, melyeket a napi klinikai rutinban reményeink szerint integrálni tudunk.

1.1. A tüdőrák epidemiológiája

Napjainkban a tüdőrák mind a férfiak mind a nők között a vezető daganatos halálok világszerte [17]. Az Egyesült Államokban 2006-ban 174470 új megbetegedést diagnosztizáltak (92700 férfi, 81770 női beteg) és 162460 tüdőrákkal kapcsolatos halálesetet (90330 férfi, 72130 női beteg) regisztráltak. A kissejtes tüdőrák (SCLC) aránya 15% körül van az összes szövettani típust tekintve (a 2007-es évben az Egyesült Államokban 32000 új beteget prognosztizálnak) [46]. Ez az alcsoport azért fontos az összes többi tüdőrák altípussal (összefoglalóan nem kissejtes tüdőrákok- NSCLC) összevetve, mert sokkal gyorsabb osztódási potenciállal, agresszívebb inváziós képességgel és metastatizáló hajlammal rendelkezik (a kissejtes tüdőrákban szenvedő betegek közel kétharmada a felfedezés idején már távoli metastazissal jelentkezik). A tüdőrákok AJCC 2002-ben megjelent 6. kiadása szerinti TNM beosztást az **1. függelékben** ismertetem.

Az összes tüdő tumoros betegnél stádiumtól függetlenül a betegek csupán 15%-a éli meg a diagnózist követő ötödik évet. A túlélésben a stádiumok szerinti 5 éves adatok a tüdőrákos betegek esetén következőképpen alakulnak [5] (a TNM beosztásnak megfelelő stádium besorolást a **2. függelékben** tüntettem fel):

- IA stádiumban: 67%
- IB stádiumban: 57%
- IIA stádiumban: 55%
- IIB stádiumban: 38-39%
- IIIA stádiumban: 23-25%
- IIIB stádiumban: 3-7%
- IV stádiumban: 1% az 5 éves túlélés.

Statisztikai adatok alapján hazánkban az elmúlt években a betegséggel kapcsolatos halálozás folyamatosan növekedést mutat, 2003-ban 8021 beteg vesztette életét tüdőrák miatt [77]. Magyarországon a tüdő tumoros betegek hosszú távú túlélési esélyei elmaradnak a nemzetközi irodalomban fellelhető adatokkal összevetve (15% helyett 5-10%) [29].

Az ismert tény, hogy a férfiak között évek óta a tüdőrák a vezető daganatos halálok. A nőknél az emlőrák és a vastag-végbélrák okozta halálozás vezető helyét 2002-2003-ra a tüdőrák vette át a mortalitási rangsorban. Ez a folyamat nem csupán Magyarországra

jellemző, világjelenségről van szó. Hátterében feltehetőleg a „férfias” életmód elterjedése, a nők körében a dohányzás és a fokozott alkoholfogyasztás elterjedése áll.

Az epidemiológiai vizsgálatokat követve egy érdekes és elgondolkoztató adatra hívja fel a figyelmet a 2007-ben megjelent EUROCARE-4 tanulmány, egész Európát átölelő vizsgálata [104]. Az eredmények alapján Európai Unióban mind a fejlettebb nyugati országokban, mind a kevésbé fejlett kelet-közép európai tagországokban az elmúlt 10 évben nem tapasztalhatunk komoly előrelépést a tüdőrákkal kapcsolatos túlélésben (legmagasabb túlélési arány 13,4 %, Kelet Európában csupán 8,7-11%, hasonlóan a magyar adatokhoz). Ezek az adatok főleg abból az aspektusból jelentenek komoly problémát, hogy egyelőre az újonnan alkalmazott kezelési modalitások (biológiai válaszmódosítók, új kemoterápiás protokollok) ellenére sem történt lényegi áttörés a betegség kezelésében.

A dohányzás a tüdőrák kialakulásának legfőbb oka, férfiaknál az esetek több mint 90%-ában, nőknél az esetek több mint 80%-ában tulajdonítják a legfontosabb kiváltó tényezőnek [24]. Kifejezett összefüggés van a dohányzás dózisa és a válaszreakció közt a bronchus carcinoma három leggyakoribb fajtájánál a laphámsejtes, a kissejtes valamint az adenocarcinoma esetén. A görbe a legmeredekebb a kissejtes tüdőrák esetén és a legkevésbé meredek az adenocarcinománál. A közelmúltban elvégzett epidemiológiai kutatások rávilágítottak arra, hogy a dohányzás elhagyása késlelteti a tüdőrák kialakulását.

A tüdőrákok kb. 10-15%-a (15% férfiaknál, 5% nőknél) foglalkozási ágensekkel áll kapcsolatban, és a vizsgálati adatok szerint gyakran van átfedés a dohányzással is. A következő ágenseket említi az irodalom: azbeszt, sugárzás, arzén, kromátok, nikkel, mustárgáz, stb. a légszennyezés szerepe egyelőre nem tisztázott a betegség kialakulásában, több munkacsoport folytat kutatásokat a témában [30,76,107].

1.2. A tüdőrák patológiája

A tüdődaganatok közel 95%-a a bronchus hámból ered a maradék 5% vegyes szövettani kategóriát foglal magába (carcinoid, mesothelioma, fibrosarcoma, leiomyosarcoma, lymphoma stb.). A szövettani típus pontos meghatározása mellett rendkívül fontos tényező a tumor kiterjedésének, az esetleges invázió, és- amennyiben lehetséges- a sebészi szél pontos meghatározása a későbbi terápiás döntéshez.

A műtétet megelőzően szövettani mintavétel történhet bronchioalveolaris mosófolyadékából, bronchioalveolaris kefebiopsziából, FNA-ból (finomtű biopszia), core biopsziából vagy transbronchialis tűbiopsziából, vagy transthoracalis mintavételből (nyitott biopszia vagy képkötő vezérelten). A műtét során kívánatos a specimen intraoperatív feldolgoása a sebési szélék leírására, és a mediastinalis nyirokcsomó staging elvégzéséhez.

A leggyakoribb szövettani típusok a következők [58]:

- Laphám rák: általában lassabban növekvő daganat, melynek kialakulását a bronchus hám dysplasiája, metaplasziája előzi meg. A szövettani megjelenés alapján a jól differenciált carcinomától a teljesen differenciálatlan rákig terjedhet a hisztológiai kép. A férfiakban gyakoribb a laphámrák megjelenése.
- Adenocarcinoma: gyakrabban jelentkezik perifériásan mint centrálisan. A férfi-női arányban nincsen komoly eltérés.
- Bronchoalveolaris carcinoma: lényegében az adenocarcinoma egyik alfaja. Unifocalis és multifocalis megjelenési formája is ismert. Fontos típus ugyanis az EGFR inhibitorokra érzékeny szövettani csoportról van szó [106].
- Nagysejtes tüdőrák: cytológiailag differenciálatlan forma, anaplasticus sejtképpel. Gyakrabban fordul elő perifériás lokalizációban.
- Kissejtes-microcellularis tüdőrák: gyakrabban centrális megjelenésű, nagy agresszivitású daganatforma. Jellegzetes „zabszemszerű” megjelenésű daganat, melynél gyors metastatizálódásra kell számítani, a tumor környezetét gyorsan infiltrálja. Magas mitotikus index jellemzi a sejtképet.

1.3. A tüdőrák genetikája

Irodalmi adatok alapján a dohányzás a tüdőrák kialakulásában a legfontosabb tényező azonban az összes dohányos csupán 10-15%-ánál alakul ki a betegség. Az adatok ismeretében a környezeti tényezők mellett mindenképpen felmerül a genetikai perdiszpozíció szerepe is. A mai napig nem találtak egyértelmű genetikai tényezőt a betegség kialakulásában, de több munkacsoport kutatási eredményei alapján a DNS-

repairben résztvevő enzimek genotípusának polymorphismusa lehet hajlamosító tényező a tüdőrák kialakulására [49,87,111].

1.4. A tüdőrák képalkotó diagnosztikája

1.4.1. RTG diagnosztika a tüdőrákban

A mellkasi betegségek kórismézésében a mai napig a leggyakrabban alkalmazott, a beteg testén áthaladó röntgensugarak elnyelődésének eltérő mértékén (differenciális abszorpció) alapuló képalkotó eljárás, mely biztonsággal alkalmazható a tüdőben elhelyezkedő, 10 mm-t meghaladó átmérőjű gócos eltérések kimutatására, és kedvező esetben képes az 5-10 mm-es gócok detektálására is. A módszer hátránya az, hogy kevésbé megbízható a mellkasfal közelében, a tüdőknben elhelyezkedő kis gócok kimutatásában, a hilusi-mediastinalis struktúrák árnyékának kontúrját nem megváltoztató eltérések kimutatásában, illetve – a képalkotás szummációs jellege következtében – a kimutatott eltérések pontos helyének meghatározásában. A malignus daganatoknak akár 30%-a is elkerülheti a figyelmünket ezzel a módszerrel [12]. Napjainkban a kép megjelenítésére a röntgenfilm helyett mind gyakrabban digitális detektort használunk [78].

1.4.2. CT diagnosztika a tüdőrákban

A CT vizsgálat a konvencionális röntgenvizsgálatnál lényegesen nagyobb kontrasztfelbontású, szummációtól mentes, a tüdőparenchyma, a mediastinalis struktúrák részlet gazdag ábrázolására alkalmas radiológiai módszer. Különösen a nagy sebességű, multidetektoros technológia alkalmazásával nyert izotropikus, volumetrikus adatok feldolgozása, többsíkú kétdimenziós, illetve háromdimenziós megjelenítése révén képes a kisméretű, 10 mm alatti átmérőjű gócos elváltozások biztonságos kimutatására, a szolid és folyadéktartalmú elváltozások differenciálására, a gócok méisztartalmának kimutatására, a meszesedés jellegének megítélésére, a kimutatott eltérések környezethez való viszonyának tisztázására [100,106].

A lument szűkítő endobronchialis folyamatok kimutatására, az elváltozás mögötti hörgőszakasz állapotának vizsgálatára alkalmas a virtuális bronchoszkópia. A mellkasi vizsgálatot kiterjesztve a felső hasi régióra gyors áttekintést kapunk a májról és a

mellékvesékről is. A módszer hátránya, hogy az érképletek biztonságos megítélése csak kontrasztanyag alkalmazása segítségével lehetséges

A tüdőrák mellkasi stagingjében az intravénás kontrasztanyag adásával, a mediastinalis és a hilusban elhelyezkedő érképletek elkülönítése a malignus folyamatoktól, a daganat kiterjedésének, valamint az invázió fokának megítélése lényegesen könnyebb és pontosabb. A vizsgáló módszer szenszitivitásának és specificitásának emelésére napjaikban is számos tanulmány folyik. A nyirokcsomóáttétek megítélésében a legáltalánosabban alkalmazott paraméterek a következők lehetnek:

- legkisebb átmérő nagyobb 1cm-nél
- legkisebb átmérő nagyobb 1,5 cm-nél
- legkisebb átmérő 1 cm és centrális necrosis vagy tokáttörés jelei
- legkisebb átmérő 2cm-nél nagyobb a morfológiától függetlenül

A sokféle adat jelzi, hogy a CT vizsgálatnak vannak korlátai, melyre jó példa, hogy egy klinikai vizsgálatban a képalkotón T1N0M0-nak minősített eseteknél a műtéti specimenek közel 15%-ában patológiás nyirokcsomókat találtak. Egy másik vizsgálatban a CT felvételen malignusnak ítélt nyirokcsomók 40%-ában nem találtak daganatsejtet a szövettani feldolgozás során [91]. A CT vizsgálat korlátai ellenére alapszerepe a betegség stagingjében, folyamatos követésében, valamint a CT vezérelt invazív beavatkozásokban.

1.4.3. MRI diagnosztika a tüdőrákban

A RTG és CT vizsgálatokkal ellentétben az MRI vizsgálat ionizáló sugárzást nem alkalmazó módszer. Az MRI az ún. mágneses rezonanciás (nuclear magnetic resonance, NMR) jelenségre alapuló módszer az emberi szervezet túlnyomó többségben előforduló hidrogénatommag vizsgálatára épül.

A módszert mellkasi vizsgálatokra összességében ritkán alkalmazzuk, de – jó lágyrész-kontrasztfelbontásának köszönhetően – alkalmas a daganatok szerkezetének, kontrasztanyag- halmozásának, környezethez való viszonyának megítélésére, a mediastinalis térértelölő folyamatok és erek elkülönítésére. Fontos lehet az MRI a nyirokcsomóáttétek és a hematogén disszemináció (agy, mellékvese, máj) pontosabb kimutatásában, ennek érdekében sikerrel alkalmazhatunk sejt- és szövet specifikus kontrasztanyagokat is [101].

Az MRI alkalmazása a rutin stagingben nem elterjedt azonban a felsőlebenyi „Pancoast” tumoroknál, valamint a mellkasfal közeli környezetét destruáló daganatoknál a mellkasfal, csigolyák ér és idegképletek érintettségének felmérésére alkalmas.

A mindennapi rutinban az MRI vizsgálatokat a CT által verifikált esetleges áttétek pontos karakterizálására használjuk, mivel a módszernek lényegesen nagyobb érzékenysége van a CT vizsgálatához viszonyítva:

- mellékvesében talált szolid eltérések karakterizálása
- májban talált eltérések leírása
- agyi metastasisok pontos leírása
- csontmetastasisok megítélése, kiterjedésének leírása (gerincvelő compressio, fractura, myelon érintettség leírása) [6].

Az MRI vizsgálatok eddigi alkalmazása mellett számos új klinikai lehetőség is a kutatások központjában áll. A keresztmetszeti képalkotásból nyert információk mellett a diffúziós MR vizsgálatokkal és az MR spectroscópiás (MRS) vizsgálatokkal funkcionális információk nyeresére is lehetőség adódik. Kutatócsoportunk alkalmazta a szerv- és daganatmozgások leírására alkalmas dinamikus MR vizsgálatokat is, ennek részleteit az anyag és módszer fejezetben ismertetem.

1.4.4. PET szerepe a tüdőrák diagnosztikájában

A malignus sejtek membránján a glükóztranszporter a normális sejtekhez képest fokozott mértékben van jelen, ennek köszönhetően ezekben a sejtekben fokozott a ¹⁸F izotópot hordozó fluoro-dezoxi-glükóz-6-foszfát (FDG) felvétele, ugyanakkor – a „metabolic trapping”-nek köszönhetően – elhúzódóbb a tárolás is, így ezen elváltozások (például a primer tüdődaganat és áttétei is) fokozott pozitron- emissziót- lényegében erősebb jelet mutatnak [102]. A PET vizsgálat a jobb anatómiai felbontás érdekében CT- képalkotással kombinálható (PET-CT). A felvétel mértéke és így az elváltozás kimutathatósága a tumor szövettani típusától, méretétől és aktuális metabolikus állapotától függ. A módszer előnye az N és M stádium pontosabb meghatározása, illetve – ismeretlen eredetű metastázisok esetén – a primer tumor könnyebb felderítése. Hátránya, hogy a vizsgálat értéke erősen méretfüggő, valamint különösen magas „háttér aktivitású” területeken (pl. agy) megbízhatatlan.

A PET vizsgálatok szerepe a tüdődaganatok stagingjében napjainkig nem teljesen tisztázott, azonban a klinikai vizsgálatok eredményei ígéretesek. Mind a kissejtes mind a nem kissejtes tüdőrákok diagnosztikájában az egyre szélesebb körben elterjedt kombinált PET-CT vizsgálatok eredményei biztatóak. A tumor kiterjedésének, a mellkasfali-mediastinalis invázió megítélésében, tumor massa és az atelectasia elkülönítésében a kisméretű, de már FDG halmozást mutató nyirokcsomóáttétek kimutatásában valamint a távoli metastasisok kimutatásában is fontos szerepe van [10].

A PET-CT vizsgálatok a tüdő tumoros betegek sugárkezelésénél is kiegészítő információt adhatnak a pontos kiterjedés megítélésre, a normál-daganatos szövet elkülönítésére valamint a pontos nyirokcsomó staging segítségével a céltérfogat pontosabb definiálásra [18]. A nagy pontosságú konformális 3D kezelésekben az Egyesült Államokban az NCCN ajánlása szerint amennyiben lehetséges a tervezést PET-CT alapján kívánatos elvégezni [72].

1.5. A tüdőrák kezelése

A tüdődaganatok modern kezelése multidiszciplináris, a sebészi, a kemoterápiás valamint a modern 3D alapú sugárterápiás kezelések tekinthetőek alapszereknek [4,41]. Stádiumtól függően a sugárterápia önállóan, műtétet megelőzően, illetve azt követően esetleg kemoterápiával kombinálva kerülhet alkalmazásra. A kombinált kezelések során a fő cél a nagyobb helyi válasz elérése, a mellékhatások összeadódásának lehetséges csökkentése, elkerülése mellett.

1.5.1. A tüdőrák sebészete

A korai stádiumban lévő (I-es, II-es stádiumú betegség) tüdő tumoros pácienseknél a legjobb gyógyulási esélyt a sebészeti megoldás nyújtja [72]. A műtét során alapvető onkológiai cél a komplett rezekció, ennek tükrében akár az érintett oldali tüdő eltávolítása is szóba jöhet.

A műtét típusát a tumor nagysága és kiterjedése mellett a szövettani típus és a beteg általános állapota is megszabja. Míg korábban az érintett oldali tüdő eltávolítása volt az

alapeljárás, napjainkra a következő alaptípusokat alkalmazzák leggyakrabban a mellkas sebészek [88]:

- lobectomy- érintett lobus eltávolítása (akár bilobectomy is)
- szegmentrezekciók: érintett szegment eltávolítása
- hörgőplasztikai műtétek: akkor indikált, ha a tumor eléri a hörgő eredését, és a lebeny rezekció mellett ezt is el kell távolítani, majd a hörgőszakaszokat újra kell egyesíteni
- pneumectomy: mai napig, ha szükséges az érintett teljes tüdő eltávolításra kerül
- atípusos rezekciók.

Az, hogy elégséges-e a mediastinalis nyirokcsomók „sebészi samplingje”, vagy a teljes mediastinalis nyirokrégió sebészi eltávolítása (N0-N1 klinikai staginggel rendelkező betegeknél- NSCLC) még nem tisztázott. Mindenesetre az európai és tengerentúli ajánlásokban szerepel a nyirokrégiók műtéti ellátása [62].

A korai I-es stádiumú tüdődaganatok műtéti ellátásában a VATS (video-assisted thoracic surgery) szerepe egyre nagyobb teret hódít. Az eljárás kisebb megterheléssel jár a beteg számára, azonban onkológiai szempontból hatékonysága még vizsgálatok tárgyát képezi [67,99].

A kissejtes tüdőrák esetén a műtéti eljárások szerepe csekély, ugyanis a felfedezéskor csupán a betegek alig 2-5% alkalmas a beavatkozásra.

1.5.2. A tüdőrák kemoterápiája

1.5.2.1. Nem kissejtes tüdőrák- NSCLC kemoterápiája

A korai stádiumú betegségeknél, mint már korábban említettük a sebészi megoldás nyújtja a legjobb lokális kontrollt és hosszú távú túlélést. Számos klinikai kutatás eredménye bizonyítja azt, hogy a sebészi beavatkozást követő adjuváns kemoterápia javítja a beteg túlélési esélyeit [8,25,110], még a IV stádiumú jó általános állapotú betegek is profitálnak a platina alapú kemoterápiából [95]. Irodalmi adatok alapján mindhárom kezelési modalitás (sebészi kezelés, kemoterápia, sugárterápia) alkalmazható a III stádiumú betegeknél, az mára bizonyított, hogy az irrezekábilis IIIA-IIIB stádiumú betegeknél jobb eredmények érhetőek el a kemoirradiációval a szekvenciálisan alkalmazott

kemo-, majd azt követő sugárkezeléssel összevetve [20,23]. Azt azonban mindenképpen meg kell jegyezni, hogy a kombinált kezeléseknél a mellékhatás ráta magasabb. Az Egyesült Államok gyakorlatában a centrumok többsége makroszkópos daganat meglétekor első lépésben a sugárkezelést ajánlja, majd ezt követően a kemoterápiát. A leggyakoribb kemoirradiációban használt kombinációk:

- cisplatin/etoposide
- cisplatin/vinblastine
- carboplatin/paclitaxel
- egyéb ágensek: cisplatin+gemcitabine, vagy paclitaxel, vagy vinoreblin.

A IV stádiumú betegeknél általában platina alapú regimeneket használunk. A kombinált kezelések (taxánok, irinotecan, topotecan, gemcitabine) alkalmazásával 30% körüli 1 éves túlélést is elérni lehet [52,94].

Az NSCLC kezelésében a célzott biológiai válaszmódosítók szerepe az elmúlt években egyre nagyobb lett. A bevacizumab (VEGF-vascular endothelial growth factor inhibitor) egy rekombináns monoclonalis antitest, mely a VEGF működésének blokkolásával fejt ki hatását. Az erlotinib egy kisméretű inhibitor molekula, mely az EGFR (epidermal growth factor) gátlását végzi. Klinikai vizsgálatok biztatóak, mind önállóan mind kombinációkban is használhatóak az új szerek [32,86].

1.5.2.2. Kissejtes tüdőrák- SCLC kemoterápiája

A kissejtes tüdőrákok kezelésében a kemoterápia alapvető módszer. Ez még az esetlegesen sikeres műtéti beavatkozáson átesett betegeknél is érvényes, minden esetben ajánlott az adjuváns kemoterápia alkalmazása [47]. Az NSCLC diagnózissal rendelkező betegekhez hasonlóan a kissejtes tüdőrákos betegek döntő többségénél a kombinált konkurens kemo- radioterápia kínálja a legjobb kezelési eredményt. Csupán azoknál a pácienseknél javasolt a szoló kemoterápia, akik előrehaladott stádiumban vannak [45,48]. A kezelések történhetnek monoterápiaként illetve kombinált kezelésként. A leggyakrabban alkalmazott ágens az etoposide, cisplatin kombináció. Klinikai kutatások alapján a limitált stádiumban lévő SCLC-ben szenvedő betegeknél a legjobb lokális kontrollt és túlélést az EP protokollt kombinált sugárterápiával érhetjük el [92]. A kombinált kezelés azonban a mellékhatások (fokozott oesophagitis, hányás, tüdőfibrózis, hematológiai toxicitás stb.) fokozódásával járhat. A cisplatin helyettesíthető carboplatinnal, ezáltal a neuropathia, a

hányás és a vesetoxicitás csökkenthető, azonban a hematológiai mellékhatás fokozódhat [11,93].

1.5.3. A tüdőrák radioterápiája

1.5.3.1. Postoperatív sugárkezelés

A postoperatív sugárkezelés célja a műtét után jelen levő mikroszkopikus méretű nyirokcsomóáttétek és/vagy a műtéti területen visszamaradt daganatsejtek elpusztítása. A szisztematikus sebészi mediastinalis staging szükséges a post operatív kezelési terv felállításához.

Nyirokcsomó-régió és tumorágy-besugárzás

Indokolt a primer tumor helyének (beleértve a mellkasfalat) és a nyirokrégióknak a postoperatív besugárzása azoknál a betegeknél, akiknél a lokális és regionális kiújulás valószínűsége (és az abból eredő halálozás kockázata) a klinikai adatok alapján jelentős, mert a besugárzás csökkenti a lokális és regionális kiújulást (és ezzel növeli a túlélést). Ezek a következő szituációk: a tumor közel van a sebszélhez vagy érinti azt, a hilaris (bizonyos esetekben) és a mediastinalis nyirokcsomókban tumoros érintettség mutatható ki, de az nem bulky-jellegű (tehát a távoli áttétképződés miatti halálozás valószínűsége nem jelentős, ellenkező esetben ugyanis a lokális/regionális besugárzásnak tulajdoníthatóan a halálozás nem csökkenne, mert a betegnek már úgyis lenne távoli áttéte, ami a későbbiekben halálókká válna).

Sugárterápia indikációi

A korai stádiumú NSCLC tüdőrákoknál az elsődleges megoldás a műtét. A sebészi beavatkozást követően akkor nem kell postoperatív sugárkezelésben részesíteni a beteget, ha az eltávolítás teljes biztonsággal ablasztikus volt, a zsigeri pleura intakt és biztonsággal megállapítható az eltávolított mediastinalis nyirokcsomók tumor mentessége. A korai stádiumban a sugárkezelés a lokális kiújulás lehetőségét hivatott csökkenteni a műtéti területen illetve a mediastinumban esetlegesen visszamaradt daganatsejtek elpusztításával.

Postoperatív sugárterápia dozírozása

50 Gy/2 Gy vagy 50,4 Gy/1,8 Gy a standard adjuváns dózis, és minden mezőt naponta kell kezelni. A dózis eszkalálásának eldöntése individuális elbíráláson alapulhat. Műtét előtt kimutatható mellkasfali infiltráció, extracapsularis nyirokcsomó-érintettség, pozitív reszekciós vonal, R2-reszekció esetén további 5–10 Gy boost-dózis adása indokolt az érintett területre.

Kemoterápia/radiokemoterápia

Kuratív műtét (a primer daganat és áttéteinek teljes eltávolítása, negatív reszekciós vonal) után adjuváns kemoterápia nem javasolható, mert alkalmazása nem növeli a daganat specifikus túlélést, ugyanakkor fokozza a kezelés toxicitását. Felső lebenyi tumorok, illetve a legfelső nyirokcsomó érintettsége esetén az azonos oldali supraclavicularis régió (és így az infraclavium egy része) is a PTV-be tartozik. A jobb oldali középső lebenyi tumorok esetében a jobb supraclavium is a PTV részét képezi, mivel e lebeny nyirokterjedése hasonló a jobb felső lebenyéhez. A végső döntést a besugárzott térfogat növekedéséből származó terápiás előny és a toxicitás várható fokozódásának mérlegelése határozza meg.

Marginálisan reszekábilis daganatok sugárkezelése

A randomizált tanulmányok alapján ezekben az esetekben a sugárkezelés egyedüli preoperatív [2,13,90,108]. vagy postoperatív [2] alkalmazása nem növeli a túlélést, legfeljebb a lokális/regionális kontrollt javítja. Ez várható eredmény, hiszen ebben a stádiumban a beteg életkilátásait a távoli áttétek valószínű jelenléte szabja meg, és nem a lokális/regionális daganat kiterjedés. A fentiekkel ellentétben a kemoterápiát és sugárkezelést is alkalmazó indukciós/neoadjuváns vizsgálati karokon a betegek daganat specifikus túlélése jobbnak bizonyult a pusztán besugárzással gyógyító karokéhoz képest [1,80,81,96]. Az ilyen típusú radiokemoterápiás kezelések jelenleg intenzív klinikai vizsgálatok tárgyát képezik, ugyanis a műtét előtt alkalmazva növelhetik a reszekabilitást (alacsonyabb TN-kategóriába kerülés, down-staging révén). A kemoterápia szekvenciális és konkurens/ szimultán alkalmazása azonos túlélési eredményeket ad, ugyanakkor nagyobb a toxicitás az utóbbi karon. Ezért a konkurens/szimultán radiokemoterápiát is magába foglaló kezelési koncepció kizárólag jó általános állapotú betegen alkalmazható

(rossz általános állapot vagy súlyos kísérőbetegségek esetén önálló sugárkezelés javasolható, elsősorban az akut toxicitás fokozott veszélye miatt).

1.5.3.2. Agresszív, nem sebészi kezelés (I-IIIb stádiumok)

E kezelési forma azt jelenti, hogy a beteg a sugárterápia kívánatos dózisért a daganatos terjedés kockázatának kitett teljes térfogatra megkapja. Emellett a stádium által megkívánt kemoterápiát is dóziscsökkentés nélkül alkalmazzák. A következő klinikai entitások tartoznak ebbe a kezelési csoportba:

- sebészileg operábilis I-IIIa stádiumú daganatok, melyeket a beteg valamilyen tüdőfunkciós, cardiovascularis vagy egyéb orvosi problémái miatt, esetleg a beleegyezés hiányában nem lehet megműteni. Ilyenkor a betegeket irradiációval és kemoterápiával (vagy utóbbi nélkül) kezelik. A sugárkezelést CT alapján, dedikált számítógépes programmal, legcélszerűbben 3D konformális módszerrel kell megtervezni. Egyelőre azonban nem bizonyított, hogy a 3D besugárzás tervezés növeli-e a túlélést a hagyományos tervezéshez képest.
- sebészileg nem operálható, IIIb. stádiumú daganatok. Jó általános állapot esetén konkurens/szimultán radiokemoterápia indikált (melyet a későbbiekben szekvenciálisan adott kemoterápiával ki lehet egészíteni). Rossz általános állapot mellett palliatív kezelés alkalmazható egyedüli sugárterápia vagy egyedüli kemoterápia formájában.

A kezelés eredményessége

A randomizált tanulmányok szerint a radiokemoterápiás (konkurens/szimultán vagy szekvenciális) karok túlélése jobbnak bizonyult az egyedüli sugárterápiával gyógyító karokénál, de nagyobb volt a toxicitás [3,31,80,96]. Konkurens/ szimultán alkalmazás esetén mindkét hatás jobban érvényesül, ezért ilyen esetekben különösen fontos, hogy az igen költségigényes szupportív kezelés és a hospitalizáció elérhető legyen. A hiperfrakcionálás (napi 1,2 Gy 2×, legalább 6 órával elválasztva) 68–69 Gy-nél adta a legjobb eredményt, ugyanakkor tovább emelte a toxicitást. Ez utóbbi elméletileg radioprotektorok (a normális szövetek sugárérzékenységét csökkentő szerek) alkalmazásával és a 3D konformális technika bevezetésével csökkenthető. A CHART-

(continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy) kezelési forma javítja a túlélést, de az akut oesophagitis és a normális szövetekben jelentkező késői mellékhatások aránya számottevően megemelkedik. Említést érdemel, hogy Magyarországon kapacitáshiány miatt az elkövetkező években a napi többszöri és hétvégeken is folytatott sugárterápia (CHART) nem tartozik a reális kezelési módzatok közé. Az agresszív kezelések jelenleg intenzív klinikai vizsgálatok tárgyát képezik, mert downstaginget eredményezve növelhetik a rezekabilitást. A fentiekkel ellentétben önálló, konvencionális módon fracionált sugárkezelést kell akkor választani, ha kemoterápia nem indikálható a beteg általános állapota vagy kísérőbetegségei miatt [29].

1.5.3.3. A tüdőrák sugárkezelésének Intézeti protokollja

Az anyag és módszer fejezetben részletezzük a betegek 3D alapú mellkasi kezelésében a betegmaszkolását, a tervezési CT vizsgálati protokollt valamint a CT képanyag transzferét. Intézetünkben a VCS syndroma akut kezelését leszámítva a tüdődaganatos betegek egyedi 3D besugárzás tervezésben részesülnek. A mezőelírások legtöbbször izocentrikus elrendezésben alkalmazzuk. A kétmezős elírásokat (AP-PA-konfigurációban) általában palliatív eseteknél használjuk. Az egyszerűbb elrendezés előnye a gyorsabb kezelés, azonban a gerincvelő terhelése nagyobb (a mező áthalad a gerincvelőn), a leadható dózis limitált.

Abban az esetben, amikor az indikáció nem palliatív célú, 3-4 mezős elrendezéseket alkalmazunk a gerincvelő és az egyéb rizikószervek maximális kímélése mellett. A mezőkonfiguráció mellett természetesen MLC-t is (multileaf collimator) alkalmazunk a céltérfogat tökéletes lefedése érdekében. Az alkalmazott energia 6-15 MeV, ékek és mezősúlyozás alkalmazása mellett. Emellett Intézetünkben lehetőség van IMRT (intenzitás modulált sugárterápia) alkalmazására is.

IMRT rövid leírása

Az intenzitásmodulált sugárterápia (Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT) a 90-es évek elején kezdett az Egyesült Államokban elterjedni. Röviden az eljárás során nem csak az érhető el, hogy a magas dózis a célvolumenben homogén eloszlást mutat, hanem a környezet minimális sugárterhelése is biztosítható. Az IMRT tulajdonképpen nem más,

mint a sugárnyalábon belüli különböző intenzitású területek létrehozása. Ez történhet a sugárnyaládba helyezett, az adott anatómiai viszonyoknak megfelelően kialakított individuális transzmissziós blokkal, vagy multileaf kollimátorok mozgásával (dinamikus multileaf). Az úgynevezett „full intensity modulated” terápia során a mező nagyságot több keskeny, egymás mellé helyezett sugárnyalábra bontják, melyek intenzitása egymástól függetlenül 0-100% között változtatható. Így lehetővé válik az adott, individuálisan kialakított mezőn belüli intenzitás moduláció. Több izocentrikus sugárnyaláb esetén megvalósul az individuálisan konformált, a céltérfogat határán meredek dóziseséssel történő besugárzás. A tüdőrák kezelésében egyre nagyobb számban alkalmazott a módszer mind a dóziseszkaláció, mind a toxicitás csökkentésének lehetősége miatt.

2. Problémafelvetés- célkitűzések

Az ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) (ICRU) Report, Recommendation No. 50 és 62 [42,43] alapján a 3D alapú sugárterápiában a tervezési térfogat (PTV-planning target volume) meghatározásánál többek között (beteg kezelés alatti mozgása, beállítási bizonytalanságok stb. **3. függelék**) a szervmozgásból, a légző mozgásból és az egyéb faktorokból (pl. szívverés) adódó bizonytalanságokat is figyelembe kell venni. Ez a bizonytalansági tényező a tüdődaganatok 3D alapú sugárkezelésénél, főleg a nagy pontosságú kezeléseknél (extracranialis stereotaxia, IMRT, IGRT) különösen fontos kérdés. A túlságosan nagyra vett térfogat fölösleges megterhelést jelent a beteg számára- főleg kombinált modalitás esetén jelenthet magasabb toxicitási rátát, az alábecsült térfogat pedig a lokális kontroll elvesztését, a terápia sikerét veszélyezteti.

A modern 3D alapú besugárzásban a céltérfogat definiálása alapvető kérdés. Definíció szerint a tervezési céltérfogat (PTV-planning target volume) meghatározása több faktorból áll össze:

- **GTV (gross tumor volume):** a GTV a makroszkóposan képalkotó vizsgálattal kimutatható primer daganatot és az esetlegesen megjelenő áttéteket jelenti az ICRU 50- ICRU 62 definíciója alapján. A GTV meghatározásában az alkalmazott képalkotó modalitás rendkívül fontos, nagyban befolyásolja a daganat kiterjedésének meghatározásában és az elégtelen vizsgálat a GTV definiálásának hibájához, ezáltal a kezelés hatékonyságának bizonytalanságához vezet. A GTV-ben egyetlen lehet a daganatsejtek denzitása. Napjainkban a GTV definíciója mellett bevezették a BTV (biological target volume- biológiai céltérfogat) definícióját is [64]. A keresztmetszeti képalkotó vizsgálatok (CT, MR) mellett a metabolikus folyamatokat feltérképező funkcionális kombinált képalkotást (PET-CT, SPECT-CT) is alkalmazzák a besugárzás tervezéshez. A tüdőrákok esetén különösen fontos kérdés ez, hiszen a daganatszövet elkülönítése az atelectasiától sokszor nehéz feladat elé állítja a kezelést megtervező orvost [15,35,64,69,73,85].
- **CTV (clinical target volume):** A CTV definíció szerint azt a GTV körüli térfogatot jelenti, amely térfogatban feltételezhető, hogy mikroszkopikus daganatsejtek találhatóak. A CTV alatt értjük a GTV környéki lágszöveteket, a közeli

nyirokcsomókat, illetve a tumorból a környezetébe drenáló nyirokereket is. A tüdőrákban a mikroszkopikus daganatsejtek több mint 95%-a a GTV körüli 1 cm-es zónában megtalálhatóak, ezért ez a biztonsági zóna a CTV lefedésre alkalmas. A CTV-nek tekintettel arra, hogy élő malignus struktúrákat nagy valószínűséggel tartalmaz a GTV-re kiírt dózist kell megkapnia [33,50]. Ennél nagyobb (individuálisan meghatározott) értéket kell választani akkor, ha a diagnosztikai CT-felvételen a daganat spiculált felszínű, vagy ha a patológiai metszeten kifejezett limfikus és vénás inváziójelei láthatók. A csupán mikroszkopikus méretű daganatos góccok jelenléte miatt a CTV megfelelő ellátása a GTV-re előírt dózisoknál kisebb dózisokat igényel.

- **PTV (*planning target volume*):** A PTV geometriai fogalom és magában foglalja a GTV-t, a CTV-t a szervek belső elmozdulásából (IM- internal margin) és a naponkénti beállítási pontatlanságából (SM set-up margin) eredő hibák kiküszöbölésére szolgáló biztonsági zónát. A szervek belső elmozdulásából adódó céltérfogat az internal target volume (ITV) amely a CTV és az IM által körbehatárolt térfogatnak felel meg. Ha az ITV-hez hozzáadjuk a napi beállítási pontatlanságokból adódó margót (SM) akkor kapjuk meg a tervezési térfogatot (PTV).

A PTV definiálása természetesen nem egyszerűen a fent vázolt „képlet” alapján történik. Mindig határt szab a normál szöveti terhelés a térfogat kiterjesztésének, nem növelhető tetszőlegesen a besugárzott térfogat az ép szövetek károsodása miatt. Ez a tény különösen fontos a tüdődaganatok sugárkezelésénél a tüdőszövet fokozott érzékenysége miatt.

Intézetünkben 2004 elején indítottunk egy komplex kutatási programot, melynek alapcélkitűzései az ITV nagyságának meghatározása, a daganatmozgásból adódó tervezési hibák vizsgálata valamint az Intézetünkben rutinszerűen használt rögzítő rendszer tumor mozgásra gyakorolt hatásának vizsgálata voltak. A következőkben a kutatási sorozat lépéseinek célkitűzéseit ismeretem.

2.1. A daganatmozgások dinamikus MR alapú vizsgálata

A vizgálatsorozat első lépéseként a tumorok mozgásának dinamikus MR alapú vizgálatát végeztük el. Célunk egy nagy esetszámú, a felső-középső lebenyben elhelyezkedő tüdő daganatok dinamikus MR alapú mozgásanalízise volt. A kutatás során a mozgások vizgálati módszertanának kidolgozását, minél nagyobb beteganyag vizgálatát és az adatok analízálási, vizualizálási módszertanának kidolgozását végeztük el.

2.2. A tumor mozgás hatása a besugárzás tervezésben

Tanulmányunkban a következő lépés egy CT alapú képfúziós vizgálat elvégzése volt, mely során a napi rutinban alkalmazott céltérfigat kontúrozás légző mozgásból adódó lehetséges hibáit, valamint azok kiküszöbölésének lehetőségeit vizgáltuk. A célkitűzés ebben a vizgálati szakaszban az volt, hogy megvizsgáljuk a légzésből adódó daganat elmozdulások hatását a besugárzás tervezésben. A vizgálat során olyan mérhető faktorokat, mérőszámokat kerestünk, melyek segítségével egzakt leírását tudtuk adni a tervekben található eltéréseknek (CI-coverage index konvertálása).

2.3. Maszkrögzítés hatása a tumor mozgásra

A tervezési fúziós vizgálatot követően a kutatás harmadik lépéseként extrém légzési körülmények között vizgáltuk az általunk használt rögzítő rendszer tumor- illetve mellkasfali mozgásra gyakorolt hatását. A cél az volt, hogy a módszertan kidolgozását követően választ kapjunk arra, hogy van-e hatása a napi rutinban alkalmazott rögzítő rendszernek a daganat és mellkasfali mozgásokra.

3. Anyag és módszer

3.1. Dinamikus MRI alapú mozgásvizsgálat

3.1.1. Beteg kiválasztás

A dinamikus MR alapú mozgásvizsgálatba huszonnégy újonnan felfedezett tüdő tumoros beteget vontunk be. Az Intézetünkbe irányított páciensek egyikénél sem történt korábban sem sebészeti beavatkozás, sem kemoterápia sem sugárkezelés. A stádiumbeosztás alapján a betegek II-IV stádiumú betegséggel rendelkeztek. **(1.táblázat)** A betegeknél a beválasztási kritériumok a következők voltak:

- a betegek jó általános állapota alapvető kritérium volt (ECOG:0-1, Karnofsky: 70% felett)
- kielégítő légzési paraméterek (nem fulladt a beteg enyhe fokú terhelésre sem)
- jó együttműködési készség
- a beteg alkalmas legyen MR vizsgálatra (pacemaker, fémimplantátum nincsen jelen)
- képalkotó vizsgálattal (CT, MRI) detektálható tumor jelenléte
- a beteg képes legyen huzamosabb ideig (25-30 perc) hanyattfekvő pozícióban nyugodtan, mozdulatlanul feküdni.

Minden betegünket részletesen felvilágosítottunk a vizsgálat menetéről, lehetséges kockázatairól és céljairól, valamint a helyi etikai bizottság által elfogadott írásos tájékoztató- és beleegyező nyilatkozaton kértük a páciensek hozzájárulását a kutatás elvégzéséhez.

A tumor lokalizációja szerinti **(4. függelék)** a laesiók tüdőmezőkön belüli megoszlása a következő volt:

- jobb oldali S1-S3 szegmentben 9 tumor
- jobb oldali S4-S10 szegmentben 2 tumor
- bal oldali S1-S3 szegmentben 9 tumor
- bal oldali S4-S10 szegmentben 4 tumor **(1. ábra.)**

3.1.2. A dinamikus MRI vizsgálat menete

A betegeinket az Intézetünkben rutinszerűen használt 1.5-Tesla térerejű, egész test tekercses, nyolc érzékelő csatornás, magas teljesítményű gradiens rendszerrel (30 mT/m) felszerelt MR berendezéssel vizsgáltuk (Magnetom Avanto, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany). A vizsgálat kezdésekor a betegeket egyenes asztallapon normál kezelési pozícióba fektettük (háton fekvő, kezeit a feje felett tartva kartartó alkalmazásával, maszkolás nélkül), gondosan ügyelve arra, hogy a beteg minden síkban egyenesen fektődjön. Öt perc akklimatizálódási időt követően első lépésben lokalizáló felvételeket készítettünk. Ezen a sorozaton mindhárom síkban a látható daganat legnagyobb átmérőjét meghatároztuk és a dinamikus MR vizsgálatához definiáltuk a vizsgálati síkot, melyet a legnagyobb átmérők metszéspontjába tettünk. A vizsgálat során mindhárom reprezentatív síkban elvégeztük a méréseket normál légzési körülmények között. A mérési paraméterek a következők voltak:

- a teljes acquisitiós idő 30 másodperc volt mindhárom síkban,
- a 30 másodperces mérés alatt 3 felvétel/másodperc sebességgel sorozatonként 100 felvétel készült (100 szelet/30 sec)
- TE/TR: 1.81/3.61 ms.
- flip angle: 71°
- receiver bandwidth: 501 Hz/pixel
- field of view (FOV- vizsgálati látótér)
- 400; képmatrix 256x256
- szelet vastagság: 10 mm
- a vizsgálat ideje alatt mindvégig nyugalmi légzés
- voxel size: 2.71x1.6x10 mm³

Az elkészült felvételeket digitálisan rögzítettük majd a tervező rendszerre on-line továbbítottuk.

3.1.3. Tumor mozgás analízis

A digitálisan továbbított adatokat az Intézetünkben alkalmazott E-RAD PACS szoftverrel (E-RAD PACS Medical Solutions, USA) segítségével értékeltük ki. A tumor elmozdulást mindhárom síkban (axialis, coronalis, sagittalis) vizsgáltuk. Az általunk

alkalmazott mérési módszer első lépése a tumor középpontjának definiálása volt. A tumor centrum definíciónk szerint a legnagyobb átmérők metszéspontja volt **(3. ábra)**. A szoftver segítségével a definiált tumor centrum minden egyes szeletben rekonstruálható, és az eltérés mérhetővé válik. Minden betegnél elkészítettük ezt a rekonstrukciót minden síkban, minden szeleten **(2. ábra)**.

Ahhoz, hogy egy pontot a térben meghatározzunk, és 3D-ben elhelyezzünk az adott pont x-y-z koordinátáit kell meghatároznunk. Az E-RAD PACS szoftver képelemző felülete x-y-z síkban 0-tól 502-ig skálázott koordinátarendszert használ. A vizsgálat alatt elkészített képsorozatokon minden betegnél mindhárom síkban elvégeztük a tumor középpontok definícióját (legnagyobb átmérők metszéspontja volt definíciószerűen a tumor középpont, 0-502 közötti értékkel) és elhelyeztük a virtuális koordináta rendszerben, így a vizsgálat alatt összesen $24 \times 100 \times 9 = 2,16 \times 10^4$ koordinátát gyűjtöttünk össze, vizualizáltunk és tanulmányoztunk. **(4. ábra)**

Az adatgyűjtést követően a koordináták kiértékelését végeztük el. Mindhárom síkban leggyűjtött adatoknál a mediánt meghatároztuk, és első lépésenként meghatároztuk a koordináta eltéréseket (az x-y-z értékeket egyesével definiáltuk, majd a mediántól számított eltéréseket numerikusan rögzítettük). Az így kapott abszolút eltérésekből a mm-ben meghatározott eltérés definiálása előtt a szoftver mérőfunkciójával meghatároztuk az egységnyi koordináta eltérésnek megfelelő távolságot: a szoftver koordinátarendszerében mért 12 egységnyi eltérés felelt meg 1cm-nyi elmozdulásnak. Ennek ismeretében már meghatározható volt a mérés során a lépésenkénti eltérés mm-ben.

Minden betegnél a tumor középpont mozgásokat a mediánhoz viszonyítva $\pm 0,5$ cm és ± 1 cm eltérésben ábrázoltuk **(6. ábra)**. Ezt követően az irány független eltéréseket is kalkuláltuk és vizualizáltuk:

$$\sqrt{x^2 + y^2 + z^2}$$

(x: cranio-caudal, y: antero-posterior, z: medio-lateral centiméterben vett eltérése).

Végül mindhárom síkban és irány függetlenül a távolság függvényében ábrázoltuk az elemi események százalékos megoszlását is (0 cm eltérésnél 100%- minden eseményre igaz és a növekvő távolsággal arányosan csökken a bekövetkezett események százalékos aránya). **(8. ábra)**

3.2. Daganatmozgás tervezésre gyakorolt hatása

3.2.1. Beteg kiválasztás

A vizsgálatba 10 szövettanilag igazolt, Intézetünkbe sugárkezelés céljából érkezett tüdődaganatos beteget vontunk be. Minden betegünket részletesen felvilágosítottunk a vizsgálat menetéről, lehetséges kockázatairól és céljairól, valamint a helyi etikai bizottság által elfogadott írásos tájékoztató- és beleegyező nyilatkozaton kértük a páciensek hozzájárulását a kutatás elvégzéséhez. A beteg kiválasztás során a következő szempontokat vettük figyelembe:

- a betegek jó általános állapota alapvető kritérium volt (ECOG:0-1, Karnofsky: 70% felett)
- kielégítő légzési paraméterek (nem fulladt a beteg enyhe fokú terhelésre sem)
- jó együttműködési készség
- Képalkotó vizsgálattal (CT, MRI) detektálható tumor jelenléte
- Korábban nem történt a betegnél operáció.

Nyolc férfi és 2 nő került vizsgálatra, átlagéletkoruk 60,6 év volt (43-74 év). Öt beteg centrális, 5 beteg perifériás tüdődaganat miatt került sugárkezelésre. Három esetben mikrocelluláris, 7 esetben nem kissejtes tüdődaganat volt a szövettani diagnózis. **(2. táblázat)**

3.2.2. Betegrögzítés, tervezéses CT vizsgálat

A betegrögzítéshez a napi rutinban használt kartartóval kombinált termoplasztikus mellkasi maszkokat alkalmaztunk (ORFIT- **16. ábra**). A maszk elkészítésének folyamatát a 3.3.2 fejezetben ismertetem. A maszkolást követően történt meg a tervezéses CT vizsgálat.

A CT vizsgálatokat (Siemens Somatom Sensation Cardiac 16, Erlangen, Germany) a rutin tervezéses paraméterek betartásával végeztük el. A vizsgálat első lépéseként topometriás scan készült. Ezen jelöltük ki a vizsgálatok kezdő és végpontjait, melyek az összes mérésnél egységesek voltak. A mérési paraméterek a következők voltak:

- CT-n mellkasi alaprogram
- 5 mm-es szelet vastagság
- 2 mm-es léptetés

- egységes mérési lokalizáció, mérési range, ezáltal azonos szeletszám

A betegeknel a maszkkészítés után 10 perces relaxációs idő elteltével végeztük el a légzési gyakorlat betanítását. Ez a procedúra még a terápiás szimulátor helységben (Siemens® Simeview Simulator) a vizsgálati pozícióban történt. A vizsgálatához a légzési protokoll a következőket tartalmazta:

- öt perc nyugalmi légzés normál amplitúdóban
- vezényszóra maximális belégzést követően 20-25 másodpercig a belélegzett levegő visszatartása
- vezényszóra a belélegzett levegő maximális kilégzése és ebben a légzési helyzetben maradás 10-15 másodpercig
- ismételt normál amplitúdójú lélegzés.

A vizsgálatba kizárólag azok a páciensek lettek bevonva, akiknek a korábbi kivizsgálásokon légzésfunkciós értékei megfelelőek voltak, és alkalmasak voltak a fenti protokoll panaszmentes végrehajtására (maximális belégzésben 30 másodperc, maximális kilégzésben 15 másodperc). 3 egymást követő vizsgálatot végeztünk el:

- maszkrögztés mellett vezényszóra maximális belégzés mellett
- maszkrögztés mellett vezényszóra maximális kilégzés mellett
- maszkrögztés mellett rutin vizsgálati körülmények között

Az elkészült képeket digitálisan az Intézetünkben használt tervezőrendszerre továbbítottuk (ONCENTRA MASTERPLAN, USA).

3.2.3. Tervezés, képfúzió, DVH analízis

A kontúrozási eljárást megelőzően a három képsorozatot (normál légzés, maximális belégzés, maximális kilégzés) betegenként fuzionáltattuk. A képfúzió során a mindennapi tervezéshez használt normál légzési körülmények között készített képsorozatra illesztettük a két légzési végállapotot reprezentáló képeket. A tervezőprogram automata fúzióját manuálisan kiegészítettük az anatómiai képkorrekciós eszköz felhasználásával. Ezt követően mindhárom légzési helyzetben, azonos ablakolás (W:500, H:70) mellett, bekontúroztuk a látható daganatot (GTV1-normál, GTV2-belégzés, GTV3-kilégzés), majd a normál légzési GTV körül (GTV1) 0,5-1,5-2,5 cm-es margóval tervezési térfogatokat generáltunk (PTV1, PTV2, PTV3- **15. ábra**).

Tanulmányunkban a mozgásból adódó dózislefedettség eltérések vizsgálatához minden betegnél individuálisan 2-3 mezőből készült terveket készítettünk. A tervek kizárólag a tumor ellátására készültek az ép tüdőszövet legkisebb terhelésének figyelembe vételével az optimális besugárzási energiákat és technikát felhasználva. Egységesen a dóziselőírást az izocenter azon legmagasabb százalékára tettük (88-95%), ami garantálta a célterület 100%-os lefedettségét.

A vizsgálat során az adatokat dózis-térfogat-hisztogramok (DVH) segítségével értékeltük ki. A céltérfogatok elfogadása - a kontúrozást követően - három egymástól független orvos konszenzusa alapján történt (2 sugárterápiás orvos, 1 radiológus szakorvos). A térfogata adatokat a **3. táblázatban** foglaltuk össze, külön feltüntetve az egyes esetekben tapasztalt százalékos eltéréseket is.

A tervezés során a nyugalmi légzésben regisztrált GTV (GTV1) köré generált 0,5-1,5-2,5 cm-es margóval kalkulált tervezési céltérfogatokra (PTV1, PTV2, PTV3) történt a tervezés. A GTV-k lefedettségének vizsgálatára a Coverage Indexet alkalmaztuk (előírt dózis által lefedett térfogat osztva a GTV térfogatával).

A Coverage Index definíció szerint egy arányszám: az előírt dózis által lefedett térfogat elosztva a GTV térfogatával ($CI = PTV_{ref} / V_{PTV}$) **[43,66]**. Minél magasabb a CI értéke annál jobb lesz a PTV előírt dózis általi lefedettsége. Maximális értéke 1.0 lehet.

3.3. Maszkrögztítés tumor mozgásra gyakorolt hatása

3.3.1. Betegkiválasztás

A vizsgálatba összesen 10 önként vállalkozó Intézetünkbe tüdő tumor miatt kezelésre érkezett beteget vontunk be (ez a 10 beteg azonos volt a fúziós vizsgálatba bevont betegekkel). A betegek kiválasztásánál a következő szempontokat vettük figyelembe:

- a betegek jó általános állapota alapvető kritérium volt (ECOG:0-1, Karnofsky: 70% felett)
- kielégítő légzési paraméterek (nem fulladt a beteg enyhe fokú terhelésre sem)
- jó együttműködési készség
- képalkotó vizsgálattal (CT, MRI) detektálható tumor jelenléte

Összesen nyolc férfi és két nőbetegnél végeztük el a méréseket. A betegek átlagéletkora 60,6 év volt (43-74 év közötti tartomány). Öt esetben centrálisan

elhelyezkedő, míg öt esetben perifériás lokalizációjú daganatot vizsgáltunk. Három esetben a szövettani diagnózis kissejtes tüdőrák (SCLC), hét esetben nem kissejtes tüdőrák volt (NSCLC). A vizsgálatba bevont páciensek közül ötnél a komplex kezelés részeként a korábbiakban kemoterápia is történt, öt beteg korábban semmiféle kezelést nem kapott (**6. táblázat**). Minden betegünket részletesen felvilágosítottunk a vizsgálat menetéről, lehetséges kockázatairól és céljairól, valamint a helyi etikai bizottság által elfogadott írásos tájékoztató- és beleegyező nyilatkozaton kértük a páciensek hozzájárulását a kutatás elvégzéséhez.

3.3.2. Beteg előkészítés, CT vizsgálat

A betegek rögzítéséhez az Intézetünkben rutinszerűen használt termoplasztikus maszkrögzítő rendszer (ORFIT, Germany) kartartóval kombinált mellkasi alaplapját használtuk egyedileg elkészített mellkasi maszkokkal. A kartartón 3 kapaszkodót, valamint a vállak rögzítésére alkalmas tartórészt alkalmaztunk a betegek kényelmes elhelyezése érdekében. A termoplasztikus, egyedileg elkészített maszk rögzítése 4 rögzítő vályúban történt, a beteg mellkasformájának, testalkatának megfelelően elhelyezve az alaplapon (**16. ábra**).

A vizsgálat megkezdése előtt a betegeket a fektető alaplapon a szimulátor lézer jelölései segítségével egyenesen hanyatt fekvő pozícióban lefektettük. Fontos szempont volt az, hogy a fektetés során a beteg testén jelölt síkok közelítően megfeleljenek a lézer által reprezentált síkoknak. A páciensek a maszkolást megelőzően a kartartón kényelmes, és reprodukálható pozícióban elhelyezték vállukat, valamint mindkét kezükkel a számukra megfelelő kartartó oszlopot fogták meg. Ezt követően a mellkasfalra négy darab öntapadós sugárfogó markert helyeztünk fel (ezek a pontok voltak a későbbiekben a CT felvételeken a viszonyítási pontok):

- az első marker a test középvonalában a második bordaköz magasságában a sternumon (csontos alap)
- a második marker ugyancsak a test középvonalában a processus xyphoideus felett két harántujjnyira, cranialisan a sternumon
- a harmadik marker a második marker magasságában (ugyanaz a coronalis sík) a bal külső axillaris vonalban

- a negyedik marker a második marker magasságában (ugyanaz a coronalis sík) a jobb külső axillaris vonalban lett elhelyezve. (17. ábra)

A markerek felhelyezését követően történt meg az egyedi termoplasztikus maszkok elkészítése. A maszkokat 78 °C-os vízfürdőben megolvasztottuk, majd szárítást követően a beteg testére illesztettük azt. A maszkolás folyamán a következő alapvető szempontokat vettük figyelembe:

- a maszknak pontosan kellett követnie a testkontúrt, akkor fogadtuk el a maszkot, ha a beteg teste és a műanyag maszk között nem volt szabad rés, a beteg kényelmesen, de stabilan feküdt az asztalon, semmilyen irányban nem tudott elmozdulni a maszkon belül és a törzs rotációjára sem volt lehetőség.

Az elkészült maszkon a szimulátor lézerjelei segítségével mindhárom síkban (axialis, coronalis, sagittalis) jelöléseket végeztünk a későbbi vizsgálatok reprodukálhatósága érdekében.

A betegeknél a maszkkészítés után 10 perces relaxációs idő elteltével végeztük el a légzési gyakorlat betanítását. Ez a procedura még a terápiás szimulátor helységben (Siemens® Simeview Simulator) a vizsgálati pozícióban történt. A vizsgálathoz a légzési protokoll a következőket tartalmazta:

- öt perc nyugalmi légzés normál amplitúdóban
- vezényszóra maximális belégzést követően 20-25 másodpercig a belélegzett levegő visszatartása
- vezényszóra a belélegzett levegő maximális kilégzése és ebben a légzési helyzetben maradás 10-15 másodpercig
- ismételt normál amplitúdójú lélegzés.

A vizsgálatba kizárólag azok a páciensek lettek bevonva, akiknek a korábbi kivizsgálásokon légzésfunkciós értékei megfelelőek voltak, és alkalmasak voltak a fenti protokoll panaszmentes végrehajtására (maximális belégzésben 30 másodperc, maximális kilégzésben 15 másodperc).

CT vizsgálat módszere

A maszkkészítést, előkészítést, légzéstréninget követően került sor a CT vizsgálatokra. A méréseket egy sokszeletes „multislice CT” berendezésen (SIEMENS® Somatom Sensation 16 Cardiac CT, Erlangen, Germany) végeztük el. A fektető rendszer felhelyezése előtt a CT vizsgáló asztalra „flat insertet” helyeztünk, ezzel biztosítva a síkfelületet, mely

megegyezik a szimulátorban és a kezelésekhöz használt asztallal. A kartartóval kombinált maszk rögzítőt elhelyeztük az asztalon, majd a beteget pontosan befektettük a maszkba. A CT helyiség lézer jelei segítségével a maszkon lévő jelölésekre állva a beteget a szimulátorban felvett pozíciójába fektettük. 5 perces akklimatizációs időt követően a vizsgálatot egy topometriás CT-scannel kezdtük. A topometriás scan-en a kiindulási pozíció az állcsúcs volt, a végpont a csípőlapátok. Ezek a felvételeken lettek kijelölve egységesen a mérési range-ek. A vizsgálati paraméterek a következők voltak:

- CT-n mellkasi alaprogram
- 5 mm-es szelet vastagság
- 2 mm-es léptetés
- egységes mérési lokalizáció, mérési range, ezáltal azonos szeletszám

Az első vizsgálat maszk rögzítés mellett, 10 perces akklimatizálódás után, normál légzési körülmények között történt meg. Fontos szempont volt az, hogy a 2.-3.-4. marker egy vizsgálati síkba essen. Amennyiben ez nem teljesült, ellenőriztük a fektetést, illetve a marker elhelyezést, és amennyiben erre szükség volt, a korrekciót elvégeztük. A normál légzésben maszkkal elvégzett vizsgálatokat követően a következő mérések történtek - természetesen teljesen azonos vizsgálati paraméterek mellett, a korábban betanított protokollnak megfelelően:

- maszk rögzítés mellett vezényszóra maximális belégzés mellett
- maszk rögzítés mellett vezényszóra maximális kilégzés mellett
- maszk rögzítés nélkül normál légzési körülmények között
- maszk rögzítés nélkül vezényszóra maximális belégzés mellett
- maszk rögzítés nélkül vezényszóra maximális kilégzés mellett.

A rögzítés nélküli vizsgálatok a közvetlenül a maszk levételét követően történtek a beteg megmozdítása nélkül. A sokszeletes nagy sebességű CT berendezés használatával az egy vizsgálatra eső átlagos idő 20 másodperc alatt volt, az összes vizsgálati idő nem haladta meg a 3 percet. Ennek természetesen a gondos beteg előkészítés és a légzési protokoll oktatása volt az alapfeltétele.

Az elkészült CT scaneknél 2 mm-es rekonstrukciót végeztünk, és a képeket axialis coronalis valamint sagittalis síkban, valamint 3D-ben is rekonstruáltuk. Az elkészült felvételeket digitálisan az Intézet belső számítógépes rendszerén keresztül a tervezőállomásra továbbítottuk. A méréseket az E-RAD Practice Builder (E-RAD PACS, USA) és a PACS[®] Software E-RAD/ImageMedical modul (E-RAD PACS, USA) segítségével végeztük el. A képeket standardizált ablakolással (L=440 HU, W=45 HU)

értékeljük ki. A képsorozatot párosítottuk (normál légzésben maszkkal-maszk nélkül, maximális belégzésben maszkkal és maszk nélkül, maximális kilégzésben maszkkal és maszk nélkül), majd elvégeztük az analízist. **(19. ábra)**

3.3.3. Mozcásanalízis

3.4. Mellkasfali mozgás analízis

- a felső sternalis marker (1.-es) elmozdulása az asztallaphoz viszonyítva, mm-ben mérve
- a két hónaljvonalban elhelyezett marker (3.-as, 4-es) elmozdulása egymáshoz viszonyítva, mm-ben mérve
- az alsó sternalis marker (2.-es) elmozdulása az asztallaphoz viszonyítva, mm-ben mérve.

3.4.1. Diaphragma mozgás analízis

Mértük a diaphragma száruk elmozdulását. A mérés során a rekeszkupolák felső pontja, és a 2.-es bordát-claviculát összekötő sík közti távolság mm-ben mért távolságát vettük.

3.4.2. Daganatmozgás analízis

A mozgás analízishez a tumor elmozdulás mérésekor a daganat CT képeken látható legnagyobb átmérőinek mindhárom síkban rekonstruált metszési pontját alkalmaztuk.

- mértük a tumor centrum és a testközépvonal távolságát mm-ben
- mértük a tumor centrum és a lateralis mellkasfali kontúr közti legkisebb távolságot
- mértük a tumor centrum és a mellső mellkasfal kontúr közti legkisebb távolságot
- mértük a tumor centrum valamint a dorsalis mellkasfali kontúr közti legkisebb távolságot
- mértük a tumor centrum cranio-caudalis elmozdulását **(18. ábra)**

3.4.3. Statisztikai analízis

Az adatok kiértékelésekor a statisztikai analízishez a párosított T tesztet alkalmaztuk. Az átlagértékek összehasonlításakor a szignifikancia szint, $p \leq 0.05$ esetén tekintettük a különbséget szignifikánsnak.

4. Eredmények

4.1. Tumor mozgások MR alapú analízise

Az összes betegnél normál légzési körülmények között mindhárom reprezentatív síkban regisztráltuk a daganat elmozdulásokat. A mérések kiértékelése során minden esetben regisztrálható volt a normális légzésziklus, a dinamikus MR sorozatokon reguláris légzésszinkron tumor mozgást tudtunk regisztrálni. A daganat mellett a környező struktúrák elmozdulása is tisztán detektálható volt, jelen vizsgálatunkban azonban kizárólag a tumor mozgást követtük. A 30 másodperc alatt elkészített 100 felvétel biztosította a pontos mozgáskövetést a teljes légzészikluson keresztül. A méréseket minden esetben a 100-as sorozat medián értékhez viszonyítva végeztük el. Eredményeink a következők voltak:

- az átlagos antero-posterior irányú kitérés 1,09 mm volt (range: 0,63 mm- 2,04 mm, SD: 0,04).
- az átlagos medio-lateralis irányú kitérés 1,14 mm (range: 0,6 mm- 2,44 mm, SD: 0,05).
- a legnagyobb eltérést a cranio-caudalis irányban regisztráltuk. Az átlagos eltérés 2,7 mm volt, (range: 0,79 mm- 8,15 mm, SD:0,05).
- az átlagos irány független kitérés 1,8 mm volt (range: 0,9 mm- 4,8 mm). **(5. ábra)**
- A **7. ábrán** a x-y-z tengely menti kitéréseket, míg a **8. ábrán** az irány független távolság függő százalékos eloszlást tüntettük fel (az elemi események száma a centiméterben vett távolság függvényében).

4.2. A tervezéskor fellépő bizonytalanságok vizsgálata

A normál légzésben elkészített képsorozatokon regisztrált coverage indexek értékeit a **9. ábrán** szemléltettük. Értelemszerűen a normál légzési fázisban a CI értékek mindhárom PTV esetén 1-nek adódtak. Ebben az esetben a DVH analízis is maximális lefedettséget mutat minden betegnél. **(10. ábra)**

A **13. ábra** a maximális kilégzésben regisztrált GTV-k lefedettségét mutatja be. Látható, hogy a maximális kilégzés állapotában 3 betegnél nem volt biztosítható a

maximális GTV lefedettség még a 2,5 cm-es margóval történő tervezés mellett sem. A legnagyobb eltérést mutató beteg DVH analízisét mutatja be a **14. ábra**.

A **11. ábra** a maximális belégzésben regisztrált GTV-k lefedettségét mutatja a három tervezési térfogat által. Látható, hogy az 1. számú betegnél (kis tumor, perifériás, inferior pozíció) a CI értéke a 0,5 cm-es margóval tervezett PTV által 0- tehát nincs lefedettsége-, az 1,5 cm-es PTV sem biztosít tökéletes eredményt (**12. ábra**). A többi daganat esetén relatíve jó lefedettséget találtunk már kis margó használata esetén is. A számszerű CI értékeket a **4. táblázatban** foglaltuk össze.

4.3. A maszkrogzítés hatása a tumor mozgásra

A vizsgálat során regisztráltuk csontos mellkasfal (**20.ábra**), a diaphragma száruk (**21.ábra**) valamint a daganat mozgásait (**22.ábra**) a reprezentatív síkokban (anteroposterior, mediolateralis, craniocaudalis irányban) maszkrogzítés alkalmazása mellett illetve a maszk használata nélkül. Az adatok összehasonlításakor a maximális eltérések átlagát vettük alapul. A maximális kitérésként a maximális belégzés és maximális kilégzés közti különbséget értékeltük.

1. Felső marker elmozdulása: A felső marker maximális elmozdulása maszk nélkül és maszkkal átlag: **10,5 mm-7,7 mm ($p \leq 0.05$)** volt. A felső markerek tekintetében a maszk használatával szignifikánsnak találtuk a különbséget.

2. Alsó középvonali marker horizontális elmozdulása: Az alsó középvonali marker maximális elmozdulása maszk nélkül és maszkkal **átlag: 10-7,4 mm ($p \leq 0.05$)** volt. Az alsó középvonali markerek esetén szignifikáns eltérést tapasztaltunk.

3. Alsó marker transversalis elmozdulása: Az alsó külső hónaljvonalai markerek maximális transversalis elmozdulása maszk nélkül és maszkkal **átlag: 8,1-4,2 mm ($p \leq 0.05$)** volt. Ebben az esetben is szignifikáns a különbség.

4. Rekeszmozgások: A jobb rekeszszár maximális elmozdulása maszk nélkül és maszkkal **átlag: 41,7mm-40,5 mm ($p=0.5$)**, illetve bal rekeszszár maximális elmozdulása maszk nélkül és maszkkal **átlag: 40,5mm-36,8mm ($p=0.1$)** volt. A rekeszmozgások tekintetében nem tapasztaltunk szignifikáns eltérést.

5. Tumor mozgások: A tumor mozgásokban maszk nélkül és maszkkal a craniocaudalis irányú elmozdulásban **átlag 15,3-12,4 mm $p=0.02$** , postero-anterior irányú elmozdulásban **átlag 11,5-8,8 mm $p=0.15$** , medialis irányú elmozdulásban **átlag**

4,6-4,1 mm $p=0.5$, lateralis irányú elmozdulásban **átlag: 7,2-5 mm** $p=0.1$ nem tapasztaltunk szignifikáns eltérést a rögzítőrendszer használatával. Ezzel szemben $p\leq 0.05$ szignifikancia szint mellett az antero-posterior irányú elmozdulásban **átlag 8,9-6,3 mm** ($p\leq 0.05$) szignifikáns különbséget találtunk a rögzítő rendszer használata során. (5. táblázat)

5. Megbeszélés

Vizsgálataink fő célja a tüdődaganatos betegek napi rutinban alkalmazott besugárzási eljárások során alkalmazható, a daganat légző mozgásból adódó elmozdulásának felmérése, a tervezésre gyakorolt hatásnak vizsgálata és az általunk használt rögzítő rendszer légző mozgásból adódó daganatmozdulásra gyakorolt hatásának vizsgálata volt. A megbeszélésben taglalom a tüdődaganatok sugárkezelése során leggyakrabban előforduló mellékhatásokat, valamint a vizsgálat mindhárom részéhez tartozó irodalmi vonatkozásokat.

5.1. Akut és krónikus mellékhatások a tüdőrák sugárkezelésében

A sugárkezelések minden formájánál a kezelőorvosnak egyensúlyt kell találnia a leadható - lényegében a tumor pusztításhoz szükséges- dózis és kezelési térfogat valamint a normál szöveti tolerancia között. A tüdő sugárkezelése alatt az egyik legfontosabb limitáló tényező a normál szöveti toxicitás, mivel maga a tüdő szövet az egyik leginkább sugár érzékeny szövet. További fontos problémát jelent az, hogy a besugárzási mező közel kerül érzékeny szervekhez (gerincvelő, nyelőcső, trachea), és ezek érzékenysége is limitálhatja a kezelést.

Akut mellékhatások

A tüdő elváltozásainak sugárkezelése során a leggyakoribb korai mellékhatás a radiogén oesophagitis, melynek kockázata 63 Gy összdózisú konvencionális (2 Gy) fracionálással 5%, illetve 66,5 Gy összdózisú, napi 2,5 Gy fracionálással 50% (71). Hangsúlyozni szükséges, hogy az akut nyelőcsőgyulladás bekövetkezte nem kezelési hiba, hanem a nagyobb sugárdózisok miatt szinte törvényszerűen bekövetkező jelenség. Az oesophagitis kialakulása gondos besugárzás tervezéssel és a fenti dózisértékek figyelembevételével csökkenthető. Az akut nyelőcsőgyulladás kialakulását a kemoterápiás szerek (elsősorban a platina-származékok) fokozzák. Megelőzésére javasolható az alkoholfogyasztás és a dohányzás kerülése, valamint a túlságosan forró vagy hideg, illetve a fűszeres, szénsavas, savas-lúgos táplálékok elhagyása a sugárkezelés idejére. Az akut oesophagitis kezelése komoly szupportív ellátási háttérrel feltételez, így nyálkahártya-

érzéstelenítőket, megfelelő fájdalomcsillapítást, PEG (percutan endoscopos gastrostoma) behelyezését és végső soron parenteralis táplálást. Az akut nyelőcsőgyulladásán kívül számottevő egyéb heveny, radiogén mellékhatás a különböző fokú radiodermatitis lehet, melynek lokális kezelése szükségessé válhat a kezelés során.

Krónikus mellékhatások

Radiogén tüdősrülések

A tüdőben a II. típusú pneumocyták károsodása a besugárzás után néhány órával a surfactant csökkenéséhez vezet. Ennek következtében az alveolaris tensio csökken, és az alveolusok összeesnek, gyulladás, oedema képződik bennük. Ez az endothelsejtek károsodásával és a fibroblastok sérülésével együtt 1–3 hónapon belül pneumonitis kialakulására vezet. A folyamat kb. 2 év alatt fibrosis formájában stabilizálódik, ami a mai ismereteink szerint a kollagén-gének overexpressziójával magyarázható. A két kórkép (pneumonitis és fibrosis) a gyakorlatban általában nem választható el egymástól. A kialakulás kockázata elsősorban azzal kapcsolatos, hogy a tüdő a sugárzás szempontjából igen erősen térfogatfüggő szerv. A radiogén tüdősrülések kivizsgálása funkcionális, képalkotó és laboratóriumi vizsgálatok segítségével lehetséges. A funkcionális vizsgálatok közül a FEV1, a vitálkapacitás és a CO₂-diffúziós kapacitás változása használható fel. A képalkotó eljárások közül a CT-, az MRI- és a perfúziós radionuklid- vizsgálat, a laboratóriumi eljárások közül a tüdő mosófolyadék vizsgálata (sejtek, citokinek) segíthet. A kórkép kezelésére a szteroidok intermittáló vagy folyamatos adása jön szóba, melyet gyulladás esetén antibiotikumokkal lehet kiegészíteni. Súlyosabb esetekben szükség lehet O₂-vel történő vagy asszisztált lélegeztetésre és különböző erősségű fájdalomcsillapítókra [14,27,37,84].

Radiogén gerincvelő sérülések

A gerincvelő sugárkárosodásának kritikus sejtjei mai ismereteink szerint az oligodendroglia-sejtek, az endothelsejtek és a neuronok. Az oligodendroglia- és az endothelsejtek sérülése a fehérállomány-, a neuronok sérülése a szürkeállomány károsodására vezet. A fehérállomány károsodása jellemzően a sugárkezelés utáni 6. hónaptól a 2. év végéig terjedő időszakban manifesztálódik. Patológiai alapja az axonok

szegmentális demielinizációja (az oligodendroglia-sérülés következtében) és vaszkuláris károsodás (az endothelsejtek sérülése következtében). A klinikai kép teljes vagy részleges harántlézió: a sérülés szintje alatti sensoros és motoros funkciók teljesen vagy részlegesen kiesnek. A gerincvelő elemi funkcionális egységei sorosan kapcsolatosak, így a radiogén mellékhatásoknak minimális a térfogatfüggősége. A tüdőrákra vonatkozó sugárterápiás tanulmányok jelentős részében 1% körüli gyakorisággal fordul elő harántlézió, ami a tervezés során választott gerincvelői toleranciadózisnak (45 Gy) a szerv küszöbdózisához való közelségével magyarázható. A gerincvelői haránt lézió kialakulásának küszöbdózisa emberben 50 Gy (vagy BED=100 Gy²) körül van kemoterápia nélkül, de a dózis-hatásgörbe kezdeti szakasza igen bizonytalan. A kórkép diagnosztikájában a legnagyobb szerepe a kórelőzményi adatok és a klinikai tünetek gondos elemzésének van. A radiogén gerincvelő sérülés kórisméjének kimondásához elengedhetetlenek a következők:

- (i) a kórelőzményben szerepel sugárzás,
- (ii) a besugárzott szegmentre jellemző klinikai tünetcsoport alakul ki,
- (iii) a besugárzás dózisa és a klinikai tünetek megjelenési ideje konzisztens,
- (iv) a képalkotó eljárások és a rutin liquor-vizsgálatok lelete negatív (legfeljebb a liquor bázikus mielin proteinszintje emelkedett) és
- (v) minden egyéb lehetséges ok kizárható.

A diagnosztikában a klinikai tünetek mellett a képalkotó eljárások is segíthetnek, így az MRI a korai szakban kimutathatja az oedema jeleit, a subacut fázisban a kontrasztanyag-halmozást, később pedig az atrophíát. Az MRS és a CT az előzőekhez hasonló módon képes ábrázolni a károsodás kialakulásának aspecifikus jeleit. Újabb a PET bizonyos funkcionális jellegzetességek (fokozott vagy csökkent anyagcsere/perfúzió/sejtproliferáció) megjelenítése révén értékes információkat szolgáltat. A kórkép kezelésére a szteroidok intermittáló, illetve folyamatos nagy dózisu alkalmazását vezették be. Emellett kísérletet tettek véralvadástgátlók (pl. heparin), B-vitaminok, értágítók, mikrocirkulációt javító gyógyszerek adására is [14,27].

Radiogén szív-sérülések

A szívről hosszú időn át azt hitték, hogy a besugárzásra viszonylag érzéketlen. Ezzel szemben ma már jól ismert, hogy az egyes képleteiben levő endothelsejtek és a fibroblastok károsodása késői sugárhatások kialakulásához vezet. A szívkárosodásokra vonatkozó legpontosabb adatokat a kedvező kórjóslatú és a korábbi protokollok szerint

nagy dózisú mediastinalis sugárkezelésben (és így a szív jelentős sugárterhelésében) részesített Hodgkin-kóros betegek követése alapján nyerték. Nem minden mellkasi sugárkezelésben részesült betegben jelentkezik a radiogén szívkárosodás valamennyi tünete. A szívserülések kórismézéséhez a klinikai tünetek mellett az EKG, a perfúziós izotópdiagnosztikai vizsgálatok (SPECT – elsősorban, és PET) használhatók fel. Az egyes kórképek kezelésére az egyéb okból (pl. coronaria sclerosis, vírusos carditis, reumás láz stb.) kialakuló kórképeknél indikált gyógyító eljárások alkalmazhatók [36,98].

Radiogén nyelőcsősérülések

Az akut radiogén oesophagitis mellett a késői nyelőcsősérülések is komoly problémát jelenthetnek. A nyelőcső-károsodások kórismézéséhez a klinikai tünetek mellett a báriummal vagy vízdékony kontrasztanyaggal végzett nyelésvizsgálat, az endoscopos UH, a CT, az MRI, az EMG (electromyographia) és a motilitás-vizsgálatok használhatók fel. Kezelésükre diétamódosítás, tüneti fájdalomcsillapítás, vaskészítmények (esetleg transzfúzió), tágítás, nasogastricus tubus átmeneti vagy végleges behelyezése, parenterális táplálás, PEG készítése és a legsúlyosabb esetekben sebészi beavatkozás jön szóba [19, 27,37].

5.2. MRI alapú mozgás analízis

Számos közlemény foglalkozott a légző mozgásból adódó daganat és szervmozgás vizsgálatával, melyek egyértelműen rámutattak arra, hogy a szervmozgás miatti bizonytalanság a tüdőrák sugárkezelésénél a kezelés potenciális sikertelenségét okozhatja. [56,60,61,89]. A kezelés alatti daganatmozgás miatt a 3D tervben szereplő és a sugárterapeuta által előírt dózislefedettség nem valósul meg, ezáltal a tumor sejtek nem kapják meg az előírt tumoricid dózist, így a daganat nagy eséllyel túlélheti a kezelést. A mindennapi gyakorlatban, főleg nagy a pontosságú kezeléseknél (ezeknél a terápiás modalitásoknál a kezelési térfogatokat igyekszünk minél kisebbre venni) rendkívül érzékenyek erre a faktorra (a másik fontos bizonytalansági tényező a napi fektetési bizonytalanság). A nagy pontosságú 3D alapú kezelések sikeres kivitelezéséhez elengedhetetlen a fent említett rizikófaktorok gondos elemzése, a bizonytalansági tényezők integrálása a céltérfogatba.

A modern 3D technikáknál a kezelőorvos gyakran találkozik az optimális céltérfogat meghatározásának problematikájával: ha túlságosan kicsi a céltérfogat a „kezelési mező határán lévő” (field of border relapses) és „kezelési mezőn kívüli” (out-of field relapses) daganat kiújulások aránya magas lesz, ha a tumor mozgást nem kalkulálja bele a terv elkészítésébe [21,40], ha túlságosan nagy a mellékhatások aránya nő meg.

Napjainkig számos kutatócsoport foglalkozott a tüdődaganatok légzésszinkron fellépő mozgásainak vizsgálatával. A kutatások kezdetben fluoroszkópiás átvilágító segítségével történtek, a fluoroszkópos átvilágító képén végezett mérések segítségével. Ennek a módszernek az alkalmazásával kapcsolatban azonban több hibalehetőségre hívják fel a figyelmet:

- A fluoroszkópiás vizsgálatnál a daganat mozgás alul illetve túlbecslésére van esély az átvilágítón megjelenő geometriai effektusok miatt.
- Továbbá főleg centralis elhelyezkedésű és kisméretű daganatoknál magának a tumor felfedezése, vizualizálása is nehézséget okozhat [97].

A későbbiekben a technológia fejlődésével egyre több szerző alkalmazott „beam imaging” rendszereket a mozgásanalízishez. Ennek az eljárásnak az a lényege, hogy a lineáris gyorsító besugárzó fejét használják a tumor mozgásának feltérképezésére. Az eljárás legnagyobb előnye az, hogy real-time leképezést tesz lehetővé, és a leírt mozgások a beteg kezelési pozíciójában regisztrálhatóak. Az eljárás egyelőre nem vált széles körben elterjedté és népszerűvé. Ennek a legfőbb oka a komoly software és hardware igény, valamint az, hogy a korai vizsgálatok képminősége nem volt kielégítő. Amennyiben ezt a két faktort sikerül javítani, a „beam imaging” rendszerek későbbi elterjedése várható [74], főleg az új cone-beam CT –vel felszerelt lineáris gyorsítók elterjedésével.

A mozgásanalízis napjainkban legelterjedtebb, legegyszerűbb és legnagyobb eredményességgel alkalmazott módszere a CT-alapú vizsgálatok használata. Ennek magyarázata az, hogy a 3D tervezés CT alapú vizsgálatokon alapul, ezért a módszer kézenfekvőnek bizonyult a mozgásanalízishez. Egy kutatócsoport vizsgálati adatai két Intézetben sugárkezeléssel kezelt 17 tüdő tumoros beteg CT alapú daganat mozgás vizsgálatáról számolnak be [33]. Eredményeik alapján arra következtettek, hogy a CT vizsgálat precíz és reprodukálható módszernek bizonyult a mellkasi szervek és daganatok mozgásvizsgálatában, mind a kilégzési mind a belégzési, mind a normál légzési fázis jól dokumentálható volt. A CT alapú vizsgálatoknak azonban vannak hátrányai is:

- csupán pillanatfelvétel készíthető a betegről, nincsen „real-time” leképezés
- a beteg a vizsgálat során sugárterhelésnek van kitéve.

A tervezéskor általában normál légzési körülmények között elkészített CT sorozatot használjuk a PTV definiálásához. A vizsgálatkor látott és leképezett anatómiai pozíciót tekintjük általánosan elfogadottan a daganat és a normál szervek ki és belégzés közti középpozíciójának, és ennek megfelelően a biztonsági margókat is az itt látott térfogatok köré állítjuk. Tanulmányunk eredményei mellett az irodalomban több adat is rámutat arra, hogy ez a fent vázolt elmélet nem felel meg feltétlenül a valóságnak, a tervezési CT vizsgálatkor látott középpozíció nem feltétlenül reprezentálja a ki és belégzés közti állapotot. [54,71]. Az ebből a hibából adódó inkorrekt anatómiai definíciók (mind a daganat, mind a normál szervek tekintetében) geometriai hibához, ezáltal a tumor aluldozírozásához és a normál szövetek túldozírozásához vezethet, ezáltal a kezelés sikertelenségét és a mellékhatások arányának és súlyosságának növeléséhez vezethet.

Az irodalomban fellelhető meghatározó fluoroszkópiás és CT alapú vizsgálatok közös vonása az, hogy a vizsgált betegszám nem volt nagy, általában 7-20 betegről számolnak be a szerzők. A legjelentősebb adatok a következők:

Seppenwoolde és munkatársai fluoroszkópiás vizsgálata a mai napig alpműnek tekinthető a mozgásanalízisek sorában. A módszertan lényege az volt, hogy a szerzők arany implantátumokat jutattak a daganatba, illetve a tumor közelébe bronchoscop felhasználásával (ez adja a vizsgálat egyik bizonytalansági faktorát is, hiszen sok esetben csak a daganat közelébe, vagy a perifériába sikerült beilleszteni a markert). [89]. A felső és a középső lebenyekben 13 tumort analizáltak, és a vizsgálati adatok közelítően megegyeztek a mi vizsgálatunkban leírt eredményekkel (2 ± 1 mm antero-posterior és medio-lateralis irányban és 0,7-11,1 mm a cranio-caudalis irányban).

Van Sornsen de Koste és munkatársai CT alapú analízisükben 14 a középső-felső lebenyben elhelyezkedő tumort vizsgáltak. Általános következtetésként azt vonták le, hogy ebben a lokalizációban elhelyezkedő daganatoknál 5mm-es biztonsági zóna elégséges irány függetlenül a légző mozgásból adódó bizonytalanságok kiküszöbölésére. Ez az adat ugyancsak korrelál eredményeinkkel [103]. Más kutatócsoport ennél nagyobb, 1 cm-es biztonsági zónát tart szükségesnek (ez a vizsgálat a felső-középső lebenyben 6 beteget analizált) [109].

Az irodalomban rendkívül kevés MR alapú analízis található a mozgás vizsgálatára. Ennek legfőbb magyarázata az, hogy bonyolult, nagy eszköz és software igényű vizsgálatokról van szó, valamint az, hogy a mi kutatásunkban is a „legsűkebb keresztmetszet” a megfelelő számú vizsgálatra alkalmas beteg felkutatása volt.

Palthow C. és munkatársai végezték egy 10 beteget magába foglaló MR alapú analízist középső és felső lebenyi tumoroknál. Eredményeik alapján normál légzési körülmények között 3,4 mm-es irány független biztonsági margót kell alkalmazni a felső lebenyi daganatoknál (6 beteg) és 4,5 mm-es irány független margót kell használni a középső lebenyi elváltozásoknál (4 beteg) [82].

Vizsgálatunk alapcélkitűzése az volt, hogy az irodalomban leírt adatoknál nagyobb számú beteg vizsgálatát végezzük el a legmodernebb képalkotó eljárás felhasználásával. A vizsgált régióban 26 beteget gyűjtöttünk össze és végeztük el a munkacsoportunk által kifejlesztett képalkotó eljárást és analízist. Az irodalmi adatok alapján jelenleg ez a legmagasabb vizsgált esetszám.

A mozgásanalízis alapfeltétele, az, hogy egy olyan koordináta rendszert találjunk, amelyben a pontok elhelyezhetőek és vizsgálhatóak legyenek. Ahhoz, hogy egy pontot el tudjunk helyezni a térben az x-y-z koordinátákat kell megadni. A koordináták felvételekor numerikus adatokat kaptunk. Az általunk alkalmazott software adatai alapján egy 0-tól 502-ig terjedő koordináta rendszert állítottunk fel (az origótól számítva 502 egységig x-y-z tengely mentén). Ebbe helyeztük el azokat a koordináta pontokat, amelyeket minden betegnél szeletről szelre mindhárom tengely mentén felvettünk (módszertant az anyag és módszer fejezetben ismertettem). A medián kiválasztását követően a középpont köré tetszőleges sugarú gömb generálható (0,5-1cm-es gömböket generáltunk) és a pontok összegezhetővé váltak a gömbsíkokon belül. **(5. ábra)**

Eredményeink alapján az AP irányban 2,5 mm-es medio-lateralis irányban 3 mm-es, míg cranio-caudalis irányban 8,5 mm-es biztonsági zóna alkalmazása szükséges a légző mozgásból adódó bizonytalanság kiküszöbölésére a középső-felsőlebenyi daganatok esetén. Módszerünk biztonságos, magas precizitású, a beteg szervezetére nem káros és azt meg nem terheli. A daganat mozgás mindhárom fő irányban és irány független leírására **(7. 8. ábra)** valamint 3D rekonstrukciójára alkalmas. Eljárásunkban a daganat mozgás analízisének egyik legkritikusabb kérdését a viszonyítási pontok kiválasztását is sikerült megoldani.

A probléma abból ered, hogy a vizsgálat során nem csupán a daganat, hanem maguk a viszonyítási pontok is mozognak, nehéz fix pontokat találni. DeNeve és munkatársai CT alapú analízisükben a diaphragma szárák, a csontos mellkasfalat, a carinát és az intervertebrális discusokat vették alapul a tumor mozgásának meghatározásához [22].

Ehhez képest az általunk alkalmazott módszerrel a daganat középpontjának meghatározása elég a mozgás leírásához. Ez csupán annyit feltételez- ami egyben a

módszer legnagyobb hátránya is-, hogy minden vizsgálati szeleten meg kell határozni mindhárom irányban a koordinátát. Ez betegenként 300 pont rögzítését igényli, ami hosszú időt vesz igénybe. További lehetőségként szerepel ennek a folyamatnak az automatizálása, azonban ez komoly programozási háttérrel feltételez, alkalmazása a napi rutinban még nem megoldható.

5.3. Tumor mozgás tervezésre gyakorolt hatása

A modern sugárterápia a tüdő tumoros betegek komplex kezelésében rendkívül fontos szerepet tölt be mind a kissejtes, mind a nem kissejtes tüdőrák esetén. Természetesen a tüdőrák kezelése multidiszciplináris feladat, melyben a sugárterápia szerepe a minél nagyobb pontosság és daganatpusztító hatás elérése a mellékhatások visszaszorítása mellett. A tüődaganatok esetén különösen fontos problémát jelent ez, hiszen stádiumtól függetlenül nagy a helyi kiújulás valószínűsége. A sugárkezelés dózisének és a kezelt térfogat kiterjesztésének azonban a normál szöveti toxicitás növekedése szab gátat. Különösen fontos ez, ha a beteg gyógyítása során egy másik modalitás - pl. kemoterápia – mellékhatásaival való összeadódás veszélye is fennáll. A technológia robbanásszerű fejlődésével a daganatok pontos kiterjedésének, valamint mozgásainak vizsgálata az elmúlt években a figyelem középpontjába került [7,26]. A modern képalkotó módszerek (4D CT, PET, PET-CT, dinamikus MR) elterjedése, rutinszerű használata lehetővé teszi a daganatok pontos leírását, a különböző modalitások kombinálásával-fúziójával a céltérfogatok pontos definiálását. Napjainkban a PET, PET-CT berendezések széleskörű elterjedésével a metszet képalkotás mellett a PET által adott pluszinformáció segíti a klinikust a pontos tumor kiterjedés meghatározásában [15,35,64].

A tumor mozgások vizsgálata a tüdő tumoros betegek kezelésénél kiemelt kérdés. A besugárzási tervek készítésénél a tervezési térfogatok meghatározásakor a betegmozgásból adódó eltérések, a napi beállítási bizonytalanságok mellett alapvető az a probléma, hogy ténylegesen mekkora margóval kell számolni a tumor légzés szinkron mozgásai miatt. Amennyiben a meghatározott térfogat kicsi és a kezelés során a daganat „kitér” a célterületből a lokális kontroll elérése kérdésessé válik. Az, hogy mekkora is az a terület, amely biztosan lefedi a mozgásból adódó bizonytalanságokat még nincs pontosan definiálva. Az irodalomban számos szerző foglalkozott a daganatmozgások kérdéskörével,

kiemelten a tüdő tumorok esetén. A tumor mozgások monitorozása korábban fluoroscopiás átvilágítóval történt, azonban ennek a módszernek a pontossága nem kielégítő [83,98]. Napjainkban a monitorozásra „real time beam-imaging”, 4D CT [51,79], dinamikus MR [53] módszerek alkalmazhatóak. Ezen eljárások rendkívül ígéretesek, azonban hazánkban széleskörű elterjedésük a közeljövőben nem valószínű drága és kiterjedt infrastrukturális igényük miatt.

Vizsgálatunk célja az volt, hogy az általunk rutinban alkalmazott módszert alkalmazva képet alkossunk a tumor mozgásból adódó lehetséges hibákról, és azok kiküszöbölésének lehetséges útjairól. Intézetünkben a tüdő tumoros betegek sugárkezelése CT alapú 3D tervezés mellett történik, az ICRU-62 ajánlásainak, a hazai és a nemzetközi standardok maximális figyelembevételével [29,43]. Tanulmányunk során szélsőséges légzési körülményeket modelleztünk, ezzel azt kívántuk vizsgálni mekkora is az a maximális tumor mozgás amire számítanunk kell. A tervezés során az általánosan alkalmazott 1,5-2 cm-es margók helyett egy szűk (0,5), egy normál (1,5) és egy széles (2,5) biztonsági zónát kalkuláltunk, vizsgálatunk kifejezetten a légzési mozgások hatásainak vizsgálatára koncentrált. Eredményeink rámutatnak arra (9.10.11.12.13.14. ábra), hogy a daganat mozgásai miatt még a centrálisan elhelyezkedő tumorok esetén is a mozgásból adódó bizonytalanság kiküszöbölésére legalább 0,5 cm-es margó alkalmazása szükséges, míg perifériás daganatok esetén 1,5cm a kívánatos. Egyedi esetekben (perifériás lokalizáció, rekesz közeli) ennél nagyobb margóval kell számolni. Bonyolítja a kérdést, ha pl. egy „jól” kitérő perifériás alsólebenyi tüdő tumort és annak centralis –hiláris vagy mediastinális- „rögzült” nyirokátvétét kell egy céltérfogatban kell kezelnünk.

Vizsgálatunk során egy másik problémára is felfigyeltünk. Az irodalomban számos hivatkozást találni az eltérő kontúrozási térfogatokkal kapcsolatban, de ezeket leginkább az egyedi rajzolás „hibájaként” értékelik. Esetünkben ezt a hibát megpróbáltuk kizárni azzal, hogy 3 szakorvos konszenzusa alapján lettek a fúziót követően definiált térfogatok elfogadva. Általánosságban a rutin CT felvételen látható tumor pozíciót tekintjük „alaphelyzetnek” a tervezés során. Számos cikk foglalkozott azzal a kérdéssel, vajon feltétel nélkül tekinthető-e az elkészült CT-scan a daganat középpozíciójának? [9,39,105] Mit is látunk, mit is kontúrozunk valójában?

Eredményeink arra mutatnak rá, hogy a rutin vizsgálatok során nem feltétlenül a tumor középpozíciója, legnagyobb átmérője kerül a vizsgálatba. A rutinban alkalmazott 1-0,5 cm-es szeletvastagság mellett fennállhat a veszélye annak, hogy a valós daganattérfogat egy része egyszerűen kimarad, nem látszik a két szelet közötti távolság miatt. Így nem csupán

az egyedi rajzolási hibára, hanem az aktuális tumor pozícióból adódó eltérésekre is számítanunk kell. A **15. ábrán** szemléltetünk egy példát.

5.4. Maszkrögzítés hatása a tumor és mellkasfali mozgásokra

Az elmúlt években a technológia fejlődésével, a 3D alapú besugárzás egyre szélesebb körű alkalmazásával rohamosan megnőtt az érdeklődés a sugárkezelés közben fellépő szervmozgások monitorozása. A tüdő tumorok sugárkezelésében ez a kérdés kiemelt fontosságú, hiszen ebben a lokalizációban nagymértékű szerv illetve tumor mozgásra számíthatunk [16,17,22]. A tumor mozgásból adódó eltérések figyelembe vétele nagymértékben megnövelik a CTV nagyságát ez viszont a leadható dózist korlátozza a fellépő mellékhatások miatt. Abban az esetben, ha nem vesszük figyelembe a CTV definiálásánál ezeket a tumor mozgásból adódó bizonytalanságokat veszélybe kerülhet a CTV kívánatos lefedettsége, ezáltal a tumor pusztító dózis leadása is bizonytalanná válik.

A tumor mozgásból adódó bizonytalanságok csökkentésére Kutcher és munkatársai 4 lehetőséget vetítettek fel [34]:

- a tumor mozgások monitorozása, a végleges terápiás tervnél ezek figyelembe vétele
- a beteget légzésének kontrollálásának betanítása
- triggerelt minden pillanatban a légzési ciklusnak megfelelő besugárzás alkalmazása
- a beteg légzésének aktív blokkolása

A tumor mozgások monitorozásával számos szerző foglalkozott. Kezdetben a légzési ciklust fluoroszkópiás mérésekkel vizsgálták azonban ezen technikák nagy hátránya az, hogy nem túlságosan pontosak [38]. Más szerzők beam imaging rendszereket alkalmaztak a mozgások monitorozására. Az eljárás nagy előnye a real-time leképezés, azonban a portál imaging nem túlságosan elterjedt valamint képminőség javítására mindenképpen szükség van [39].

A legelterjedtebb és egyben a legegyszerűbb módszer a CT alapú mozgás tumor mozgás meghatározás. A legelterjedtebben használt módszer a normál légzési körülmények között készített CT felvételek alapján történik a PTV definiálása. Leggyakrabban a normál légzésben készített felvételen tapasztalható anatómiai pozíciót tekintik a be és kilégzés közti középállapotnak. A vizsgálatok alapján azonban a különböző mellkasi struktúrák normál légzési körülmények alatti pozíciója koránt sem tekinthetőek

egyértelműen a be illetve kilégzési állapot közti pozíciónak [51], így az inkorrekt anatómiai definiálás geometriai pontatlansághoz vezethet [53]. Ezt a feltételezést erősítik jelen eredményeink, hiszen a mellkasfal és a tumor légzésszinkron mozgásai még maszkrogzítás mellett is jelentősek, így erősen megkérdőjelezhető az adott pillanatban elkészített CT felvételek alapján történő besugárzás tervezés pontossága. Köszönhetően a nagy sebességű multislice CT alkalmazásának mostani vizsgálatainknál a beteg elfogadható sugárterhelés mellett méréseink 3 percen belül elkészültek így a méréseknél minimálisnak tekinthető a beteg asztalon történő elmozdulása.

A szervmozgások monitorozásában új lehetőség a dinamikus MR vizsgálatok használata. Jelenleg kevés adat áll rendelkezésünkre (köztük saját kutatási eredményeink) azonban a korai eredmények biztatóak, a későbbiekben hatékony eszköz lehet a tumor mozgások monitorozásának, valamint a besugárzás tervezés hatékonyságának növelésében [54,55].

Az elmúlt években újabb technikai megoldások jelentek meg a tumor mozgások pontosabb megértésére. Az egyik módszer a 4D computer tomográfia bevezetése. A 4D CT képképzés módszere kombinálja a légzés különböző fázisaiból adódó fiziológiás elmozdulásokat ezáltal reprezentálva a különböző fázisok képeit. Általában 8-10 3D CT sorozat alkot egy ilyen vizsgálatot a különböző fázisokat reprezentálva. [79,82].

A respiratory gated technikákkal valamint a beteg légzésének aktív blokkolásával számos szerző foglalkozott. Léteznek légzésszinkron manuálisan triggerelt LINAC kezelések melyeknél video vagy plethysmográf által közvetített légzési pozíció alapján vezérlik a kezelést [56,57]. Leírtak aktívan vezérelt, mély belégzésben végzett kezeléseket is melyek a CTV 0.25 cm-es csökkentését is lehetővé teszik, ezáltal csökkentve az ép tüdőszövet dózisterhelését [59,63]. Több tanulmány jelent meg az ABC (activ breath controll- aktív légzés kontroll) alkalmazásával kapcsolatban is [65,68]. Ezen technikák nagy hátránya a bonyolultságuk valamint nagy eszközigényük, így széleskörű elterjedésük a közeljövőben nem várható.

Mostani vizsgálatunknál két alapvető problémát kellett kiküszöbölnünk. Az első a beteg immobilizációjának, végső soron a tumor mozgások csökkentésének kérdése a másik a vizsgálat során felhasznált viszonyítási pontok kiválasztása volt.

Az immobilizáció kérdése a modern sugárkezelés egyik sarkalatos pontja. Segít a pozicionálási hibákból adódó pontatlanságok kiküszöbölésében, a kezelési beállítás idejének csökkentésében valamint a tervezési állapot lehető legpontosabb reprodukálásában. Az immobilizáció a 60-as 70-es évektől terjedt el széleskörűen. Mára a

pozícionáló rendszerek számos formája ismert [74]. Az intézetünkben használt merev rendszer egy kartartóval kombinált termoplasztikus maszk. Könnyen és relatíve gyorsan elkészíthető eszköz mellyel saját tapasztalataink alapján a napi beállítási pontatlanságok csökkenthetőek, a betegek számára tolerálható és a beteg beállítása sem vesz igénybe túl sok időt. Eredményeink egyértelműen rámutattak arra, hogy a csontos mellkasfal elmozdulásait nagymértékben csökkenti miközben az extrém légzési körülmények közötti tumor mozgásoknál is kisebb eltéréseket tapasztaltunk a maszk használata mellett. (5. táblázat)

A másik fő kérdés a viszonyítási pontok kiválasztása volt. Mivel a légzés során a mellkas szinte minden része mozog ezért nehéz fix viszonyítási pontokat találni. DeNeve et. al. vizsgálatai során a diaphragmához, a mellkasfalhoz, a carinához és intervertebralis discushoz viszonyított. Ezt a módszert követte Giraud et. al. is [22,34]. Vizsgálatunk során a diafragma, a mellkasfal megtartása mellett a csigolyák által definiált középvonalat valamint a testre helyezett CT-n jól ábrázolódó fix, jól reprodukálható anatómiai pontokra helyezett markereket alkalmaztunk a mérések elvégzéséhez.

Az általunk használt rögzítő rendszer nagy előnye egyszerűsége, könnyű kezelhetősége és eredményeink alapján relatív nagyfokú effektivitása a tüdő tumoros betegek pozícionálásánál. Méréseink relatív összehasonlító értékeket reprezentálnak, hiszen a vizsgálataink alapján a csigolyák kivételével minden viszonyítási pont légzésszinkron mozgásban van, ennek kiküszöbölése azonban nem lehetséges, hiszen a mellkasban főleg a centrális tájékon még a lélegzet visszatartása mellett is számítanunk kell a szívverésből adódó mozgásokra. A vizsgálat korlátja volt a betegek korlátozott száma és a heterogén tumor elhelyezkedés, amely miatt nem tudunk jelenleg konkrét konklúziót vonni az esetleges lokalizációk szerinti mozgásbeli eltérésekről a rögzítő rendszer használata során.

6. Konklúzió

6.1. Dinamikus MRI alapú mozgás analízis

Az általunk alkalmazott dinamikus MR vizsgálati módszer egy érzékeny, a beteg által jól tolerálható eljárás. A nagy precizitású 3D alapú tüdődaganatok besugárzásakor a légző mozgásokból adódó bizonytalanságok feltérképezésre, valamint leírására módszerünk nagy pontossággal alkalmazható. Eredményeink alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy a középső és felső lebenyekben elhelyezkedő tüdő daganatok esetén nem kell nagymértékű légzésszinkron mozgásokra számítani. Az antero-posterior és medio-lateralis irányú elmozdulások 2-3mm-es, a cranio-caudalis elmozdulások meghaladhatják cranio-caudalis elmozdulásoknál 5mm körüli elmozdulásokra kell számítani. Módszerünk alkalmas egyedi tervezési feladatok végrehajtásához szükséges nagy pontosságú adatok nyerésére.

6.2. Tervezéskor fellépő bizonytalanságok analízise

Vizsgálatunk eredményei „szélsőséges” légzési körülmények között több lehetséges problémára rávilágítottak. A napi rutinban 3D besugárzás tervezéshez használt CT felvétel nem feltétlenül reprezentálja a tényleges tumor középpozíciót, még centralis lokalizáció esetén is 0,5 cm-es biztonsági margóval kell kalkulálni a légzési mozgások kiküszöbölésére, míg a periférián ennél többre is kell számítani. Figyelemfelkeltő tényező a különböző légzési fázisban regisztrált térfogateltérés is, mely a kezelés során nem kalkulált hibához-, végső soron a tumor elégtelen ellátásához vezethet. Természetesen a mindennapi kezeléseknél nem kell szélsőséges légzési viszonyokra számítani, azonban a több hétig tartó kezelés során előfordulhat eltérés. A pontos mozgás meghatározáshoz egyedi vizsgálatok szükségesek, ennek főleg finomabb besugárzási technikák (IMRT, tüdő stereotaxia) esetén lehet létjogosultsága. További nagyobb betegszámú vizsgálatokat tervezünk a daganatmozgások minél pontosabb definiálására.

6.3. Maszkrögzés vizsgálata

Eredményeink alapján az általunk alkalmazott kartartó-termoplasztikus maszkrögző rendszer használatával a betegpozicionálás elősegítése mellett a csontos mellkasfal

mozgásai jelentősen csökkenthetőek. A tumor mozgások tekintetében is csökkenést tapasztaltunk a maszkrogzító rendszer használatával azonban ezen eltérések az elülső mellkas irányában történő mozgásokat leszámítva a szignifikancia szintet nem haladták meg vizsgálataink során nem tapasztaltunk lényeges eltérést a tumor mozgások esetén a maszkos, illetve a maszk nélküli betegpozicionálásnál.

7. Referenciák

1. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 1995;13:1880-1892.
2. American College of Radiology: ACR Appropriateness criteria. Neoadjuvant therapy for marginally resectable (clinical N2) non-small cell lung cancer (1999).
3. American College of Radiology: ACR Appropriateness criteria. Non-small cell lung cancer, nonsurgical, aggressive therapy (2000).
4. American College of Radiology: ACR Appropriateness criteria. Nonaggressive, nonsurgical treatment of inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC) 2000.
5. American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Handbook, Sixth Edition. Springer 2002.
6. American Thoracic Society/European Respiratory Society. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:320-332.
7. Armstrong J.: Target definition for three dimensional radiation therapy of lung cancer. *Br J Radiol* 1998;539-542.
8. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350(4):351-360.
9. Balter JM, Ten Haken RK, Lawrence TS, Lam KL, Robertson JM.: Uncertainties in CT-based radiation therapy treatment planning associated with patient breathing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:167-174.
10. Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L et al. Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management. *J Nucl Med* 2003; 44:1200-1209.
11. Bishop JF, Raghavan D, Stuart-Harris R, et al. Carboplatin (CBDCA, JM-8) and VP-16-213 in previously untreated patients with small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1987;5:1574-1578.
12. Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *Am J Roentgenol* 171:201-204, 1998.

13. British Thoracic Society and Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party. Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 2001;56: 89-108.
14. Burman C, Kutcher GJ, Emami B, et al. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:123-135.
15. Cai J, Chu JCH, Recine D, et al. CT and PET lung image registration and fusion in radiotherapy treatment planning using the chamfer-matching method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:883-891.
16. Catalano G, Jereczek-Fossa BA, De Pas T, et al. Three-times-daily radiotherapy with induction chemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. Feasibility and toxicity study. *Strahlenther Onkol* 2005;181:363–71.
17. Cersosimo RJ.: Lung cancer: A review. *Am J Health Syst Pharm* 59:611–642, 2002
18. Ciernik IF, Dizendorf E, Baumert BG et al. Radiation treatment planning based on an integrated computer-assisted positron emission tomography (PET/CT): a feasibility study. *Int J Radiat Oncol*, 2003; 57:853-863.
19. Coia LR, Myerson RJ, Tepper JE. Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1213-1236.
20. Curran WJ, Scott CB, Langer CJ, et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemoradiation for patients with unresected stage III NSCLC: RTOG 9410. *J Clin Oncol* 2005;23(25):5883-5891. Epub 2005 Aug 8.
21. de Boer HC, van Sornsens de Koste JR, Senan S, et al. Analysis and reduction of 3D systematic and random setup errors during the simulation and treatment of lung cancer patients with CT-based external beam radiotherapy dose planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;49:857–868.
22. De Neve W, Derycke S, De Gerssem W, Vkaet L, De Wagner C.: Portal imaging in conformal radiotherapy of lung cancer. In: Mornex F, Van Houtte P, editors.: Treatment optimization for lung cancer from classical to innovative procedures. IASLC International Workshop. 24-27 June 1998; Annecy (France). Amsterdam: Elsevier 1998;109-113.
23. Dillmann RO, Seagren SL, Propert KJ, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1990;323(14):940-945.

24. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years's observations on male british doctors. *BMJ* 1976;2:1525-1536.
25. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Vinorelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7(9):719-727.
26. Ekberg L, Holmberg O, Wittgren L, Bjelkengren G, Landberg T.: What margins should be added to the clinical target volume in radiotherapy treatment planning for lung cancer? *Radiother Oncol* 1998;48(1):71-7.
27. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21: 109-122.
28. Emami B, Perez C. Carcinoma of the lung and oesophagus. In: Levitt and Tapley's technological basis of radiation therapy: practical clinical applications (eds: Levitt SH, Kahn FM, Potish RA) Lea and Febiger, Philadelphia, 1992.
29. Ésik O, Horváth Á, Bajcsay A, Hideghéty K, Agócs L, Pikó B, Lengyel Zs, Petrányi Á, Pisch J.: A nem kissejtes tüdőrák sugárterápiájának irányelvei. *Magy Onkol* 2002;46(1):51-85. Epub 2003.
30. Fraumeni JF Jr. Respiratory carcinogenesis: an epidemiologic appraisal. *J Natl Cancer Inst* 1975;55(5): 1039-1046.
31. Fukuoka M. Japanese experience in the management of advanced NSCLC. *Lung Cancer* 2000, 29 (Suppl 2): 133.
32. Giaccone G. Epidermal growth factor receptor inhibitors in the treatment of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(14):3235-3242.
33. Giraud P, Antoine M, Larrouy A, et al. Evaluation of microscopic tumor extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1015-1024.
34. Giraud P, De Rycke Y, Dubray B, et al. Conformal radiotherapy (CRT) planning for lung cancer: Analysis of intrathoracic organ motion during extreme phases of breathing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1081–1092.
35. Giraud P, Grahek D, Montravers F, et al. CT and 18Fdeoxyglucose (FDG) image fusion for optimization of conformal radiotherapy of lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49: 1249-1257.
36. Glanzman C, Huguenin P, Lütolf UM, et al. Cardiac lesions after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiother Oncol* 1994;30: 43-54.

37. Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45: 323-329.
38. Hanley J, Debois MM, Mah D, et al.: Deep inspiration breathhold technique for lung tumors: The potential value of target immobilization and reduced lung density in dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:603–611.
39. Henkelman RM, Mah K.: How important is breathing in radiation therapy of the thorax. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:2005-2010.
40. Hof H, Herfarth KK, Munter M, et al. Stereotactic single-dose radiotherapy of stage I non–small-cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:335–341.
41. Horváth Á., Bajcsay A. A tüdőrák sugárkezelése: visszatekintés és a legújabb evidenciák. *Magy Onkol* 2005, Vol 49, Nr 3, 209-213.
42. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 50. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. Bethesda, MD (1993).
43. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 62. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU Report 50) Bethesda, MD (1999) by Wambersie A, Landberg T.
44. Jackman DM, Chirieac LR, Janne PA. Bronchioalveolar carcinoma: A review of the epidemiology, pathology and treatment. *Semin Respir Crit Care Med* 2006;26(3) 342-352.
45. Jackman DM, Johnson BE. Small-cell lung cancer. *Lancet* 2005;366(9494):1385-1396.
46. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57(1): 43-66.
47. Johnson BE, Janne PA. Basic Treatment considerations using chemotherapy for patients with small cell lung cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004;18(2):309-322.
48. Johnson BE. Management of small cell lung cancer. *Clin Chest Med* 2002;23(1):225-239.
49. Kaminski N, Krupsky M. Gene expression patterns, prognostic and diagnostic markers, and lung cancer biology. *Chest* 2004;125:111S-115S.

50. Kayser K, Anyanwu E, Vogt-Moykopf I. Tumor presence at resection boundaries and lymph node metastasis in bronchial carcinoma patients. *Thoracic Cardiovasc Surgeon* 1993;41:308-311.
51. Keall PJ, Strakschall G, Shulka H, Forster M, Oritz V, Stevens C, Vedam S S, George R, Guerrero T, Mohan R.: Acquiring 4D thoracic CT scans using a multislice helical method. *Med Phys* 2004;49:2053-2076.
52. Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001;19(13):3210-3218.
53. Koch N, Liu HH, Olsson LE, Jackson EF.: Assessment of geometrical accuracy of magnetic resonance images for radiation therapy of lung cancers. *J Appl Clin Med Phys* 2003;4(4):352-64.
54. Kohz P, Stabler A, Beinert T, et al.: Reproducibility of quantitative controlled CT. *Radiol* 1995;197:539-542.
55. Komaki R, Liao Z, Forster K, Lee HK, Stevens CW, Cox JD.: Target definition and contouring in carcinoma of the lung and esophagus. *Rays* 2003 Jul-Sep;28(3):225-36.
56. Kubo HD, Hill BC. Respiration gated radiotherapy treatment: a technical study. *Phys Med Biol* 1996;41:83–91.
57. Kubo HD, Len PM, Minohara S, Mostafavi H.: Breathing synchronized radiotherapy program at the University of California Davis Center Cancer. *Med Phys* 2000;27:346–353.
58. Kumar V, Cotran RS, Robbins S. *A pathológia alapjai*. Semmelweis kiadó Budapest, 1994;427-432.
59. Kutcher GJ, Mageras GS, Leibel SA.: Control, correction, and modeling of setup errors and organ motion. *Semin Radiat Oncol* 1995;5:134–145.
60. Lagerwaard FJ, Senan S, van Meerbeck JP, et al. Has 3D conformal radiotherapy improved the local control in stage I non-small cell lung cancer? *Radiother Oncol* 2002;63:151–7.
61. Lagerwaard FJ, van Sornsen de Koste JR, Lagerwaard FJ, et al. Multiple “slow” CT scans for incorporating lung tumor mobility in radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:932–937.

62. Lardinois D, Suter H, Hakki H, et al. Morbidity, survival, and site of recurrence after mediastinal lymph-node dissection versus systematic sampling after complete resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005;80(1):286-274; discussion 1019-1020.
63. Lieven H, Burkhardt E. Postoperative Radiotherapy of NSCLC- Outcome after 3-D treatment planning. *Strahlenther Onkol.* 2001;6:302-6.
64. Ling CC, Humm J, Larson S, et al. Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47: 551-560.
65. Mah D, Hanley J, Rosenzweig K, Yorke E, Braban L, Ling C, Leibel A, Mageras G.: Technical aspects of the deep inspiration breath-hold technique in the treatment of thoracic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1175-1185.
66. Major T, Polgar Cs, Fodor J, Somogyi A, Nemeth Gy. Conformality and homogeneity of dose distributions in interstitial implants at idealized target volumes: a comparison between the Paris and dose-point optimized systems. *Radiother Oncol* 2002;62:103–111.
67. McKenna RJ Jr. New approaches to the minimally invasive treatment of lung cancer. *Cancer J* 2005;11(1):73-76.
68. Mornex F, Loubeyre P, Giraud P, Chapet O, Van Houtte P, Bonnette P, Sentenac I.: Gross tumor volume and clinical target volume in radiotherapy: lung cancer. *Cancer Radiother* 2001 Oct;5(5):659-70
69. Munley MT, Marks LB, Scarfone C, et al. Multimodality nuclear medicine imaging in three-dimensional radiation treatment planning for lung cancer: challenges and prospects. *Lung Cancer* 1999;23: 105-114.
70. Munro P.: Portal imaging technology: Past, present and future. *Semin Radiat Oncol* 1995;5:115-133.
71. Napadow VJ, Mai V, Bankier A, et al. Determination of regional pulmonary parenchymal strain during normal respiration using spin inversion tagged magnetization MRI. *J Magn Reson Imaging* 2001;13:467–74.
72. NCCN Practice Guidelines in Oncology. Version.1.2007;MS-5.
73. Nestle U, Walter K, Schmidt S, et al. 18F-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) for the planning of radiotherapy in lung cancer: high impact in patients with atelectasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:593-597.

74. Noel G, Sarrazin T, Mirabel X, Prevost B.: Use of real-time system of portal imaging in the daily monitoring of patients treated by radiotherapy for thoracic cancer. *Cancer Radiother* 1997;1:249-257.
75. Ohno Y, Hatabu H, Takenaka D, Uematsu H, Ohbayashi C, Higashino T, Nogami M, Yoshimura M, Fujii M, Sugimura K.: Dynamic MR imaging: value of differentiating subtypes of peripheral small adenocarcinoma of the lung. *Eur J Radiol* 2004 Nov;52(2):144-50.
76. Omen GS, Merchant J, Boetmann E, et al. Contribution of environmental fibres to respiratory cancer. *Environ Health Perspect* 1980;70:51-56.
77. Ottó Sz., Kásler M. A hazai és nemzetközi daganatos halálozási és megbetegedési mutatók alakulása. *Magyar Onkológia* 2005;Vol 49, Nr 2:99-107.
78. Palkó A. A tüdőrák képalkotó diagnosztikája. *Magyar Onkológia* 2006;Vol 50, Nr 3, 217-221.
79. Pan T, Lee Y, Rietzel E, Chen G T.: 4d-CT imaging of a volume influenced by respiratory motion on multi-slice CT. *Med Phys* 2004;31:333-340.
80. Pisch J, Berson AM, Malamud S, et al. Chemoradiation in advanced nonsmall cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:183-188.
81. Pisch J, Malamud S, Harvey J, et al. Simultaneous chemoradiation in advanced non-small cell lung cancer. *Semin Surg Oncol* 1993;9:120-126.
82. Plathow C, Ley S, Fink C, Puderbach M, Hosch W, Schmahl A, Debus J, Kauczor H.: Analysis of intratrocacic tumor mobility during whole breathing cycle by dynamic MRI. *Int. J. Radiation Oncol Biol Phys* 2004;59(4):952–959.
83. Rabinowitz I, Broomberg J, Goitein M, McCarthy K, Leong J.: Accuracy of radiation field alignment in clinical practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:1857-1867.
84. Radiation Therapy Oncology Group. A phase I/II dose escalation study using three dimensional conformal radiation therapy post induction chemotherapy with locally advanced inoperable, non-small cell lung cancer. Philadelphia, RTOG protocol 93-11, 1994.
85. Rasey JS, Koh W-J, Evans ML, et al. Quantifying regional hypoxia in human tumors with positron emission tomography of [18F]fluoromisonidazole: a pretherapy study of 37 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:417-428.
86. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-2550.

87. Schwartz AG. Genetic predisposition to lung cancer. *Chest* 2004;125:86S-89S.
88. Sebészet. Szerk: Gaál Csaba, 4. kiadás. *Medicina*, Budapest 1996:379-387.
89. Seppenwoolde Y, Shirato H, Kitamura K, et al. Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:822–834.
90. Shields TW. Preoperative radiation therapy in the treatment of bronchial carcinoma. *Cancer* 1972;30:1388-1394.
91. Silvestri G, Tanoue L, Margolis M, Barker J, Detterbeck F. The Noninvasive Staging of Non-small Cell Lung Cancer: The guidelines. *Chest*, Jan 2003;123:147-156.
92. Simon G, Ginsberg RJ, Ruckdeschel JC. Small-cell lung cancer. *Chest Surg Clin Am* 2001;11:165-188.
93. Skalros DV, Samantas E, Kosmidis P, et al. Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small cell lung cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study. *Ann Oncol* 1994;5:601-607.
94. Smith EF, van Meerbeeck JP, Lianes P, et al. Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group-EORTC 08975. *J Clin Oncol* 2003;21(21):3909-3917.
95. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, et al. Polychemotherapy in advanced non-small-cell cancer: a meta analysis. *Lancet* 1993;342(8862):19-21.
96. Sridhar KS, Thurer RJ, Markoe AM, et al. Multidisciplinary approach to the treatment of locally and regionally advanced non-small cell lung cancer: University of Miami experience. *Semin Surg Oncol* 1993;9:114-119.
97. Stevens C, Munden R, Forester K, et al. Respiratory-driven lung tumor motion in depend of tumor size, tumor location, and pulmonary function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:62-8.
98. Stewart JR, Fajardo LF. Dose response in human and experimental radiation-induced heart disease. Application of the Nominal Standard Dose (NSD) concept. *Radiology* 1971;99:403-408.
99. Swanson SJ BH. Video-assisted thoracic surgery (VATS) resection for lung cancer. *Surg Clin North Am* 2002;82(3):541-549.

100. Swensen SJ, Brown LR, Colby TV. Lung nodule enhancement at CT: prospective findings. *Radiology* 1996;201:447-455.
101. Thompson BH, Stanford W. MR imaging of pulmonary and mediastinal malignancies. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2000;8:729-739.
102. Trón L: Pozitron emissziós tomográfia (PET) - nagy érzékenyséű képalkotó eljárás élő rendszerek funkcionális vizsgálatára. *Fizikai Szemle* 1995/5:160.
103. van Sornsen de Koste JR, Lagerwaard FJ, Nijssen-Visser MR, et al. Tumor location cannot predict the mobility of lung tumors: A 3D analysis of data generated from multiple CT scans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:348–354.
104. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, Kunkler I; EUROCORE-4 Working Group. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EUROCORE-4 data. *Lancet Oncol.* 2007 Sep;8(9):784-96.
105. Verhey LJ.: Immobilizing and positioning patients for radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 1995;5:100-114.
106. Verschakelen JA, Bogaert J, De Wever W. Computed tomography in staging of lung cancer. *Eur Respir J Suppl* 35 2002:40-48.
107. Wald NJ, Nanchahal K, Thompson SG, et al. Does breathing other peoples smoke cause lung cancer? *BMJ* 1986;293:1217-1222.
108. Warram J. Preoperative irradiation of cancer of the lung: final report of a therapeutic trial. A collaborative study. *Cancer* 1975;36:914-925.
109. Weiss E, Hess C F. The impact of Gross Tumor Volume (GTV) and Clinical Target Volume (CTV) Definition on the Total Accuracy in Radiotherapy. *Strahlenther Onkol.* 2003;1:21-30.
110. Winston T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;352(25):2589-2597.
111. Yokota J, Kohno T. Molecular footprints of human lung cancer progression. *Cancer Sci* 95 2004;197-204.

8. Függelékek

- **Tx:** Nem ítélt meg a megfelelő vizsgálatok hiánya miatt, vagy a primer daganat megléte csupán a köpetben vagy bronchialis mosófolyadékban levő daganatsejtek alapján bizonyított (de képalkotó eljárásokkal vagy bronchoscopiával nem)
- **T0:** Nincs kimutatható tumor képalkotó/patológiai vizsgálatokkal
- **Tis/pTis:** In situ carcinoma
- **T1/pT1:** A primer daganat legnagyobb kiterjedése 3cm vagy annál kisebb, teljes egészében tüdőállomány vagy visceralis/pulmonalis pleura veszi körül, bronchoscopiával bizonyítható, hogy a főbronchusok nem érintettek (a folyamat a főbronchusoktól distalisabban helyezkedik el).
- **T2/pT2:** Az alábbiakban felsorolt bármely jellegzetesség megléte (bármekkora nagyságú vagy kiterjedésű daganat esetén):
 - o 3 cm feletti legnagyobb kiterjedés
 - o a főbronchus a carinától 2 cm-re vagy annál distalisabban infiltrált
 - o a visceralis/pulmonalis pleura infiltrált
 - o atelectasia vagy posztobstruktív pneumonitis, mely ráterjed a hilaris régióra, de nem érinti az egész tüdőt (ha az atelectasiával járó esetet nem lehet pontosan besorolni, akkor a stádiummeghatározás bizonytalan)
- **T3/pT3:** Bármekkora daganat, mely direkt módon infiltrálja a következő képletek valamelyikét: mellkasfal (a sulcus superior daganatok = Pancoast-tumorok legkisebb kiterjedése T3), rekeszizom, mediastinalis pleura, parietalis pericardium, nervus phrenicus, és minden P3/p3 eset (up-staging). Minden olyan főbronchus-daganat, mely a carinát 2 cm-nél jobban megközelíti, de a carinát még nem éri el (kivételt jelent a felszínesen, a bronchialis falban terjedő tumor, mely bármekkora méret esetén is csak T1-nek felel meg). A tüdőfél teljes atelectasiáját vagy posztobstruktív pneumonitisét okozó tumor. A bronchusokban növe, polypoid típusú daganat az elhelyezkedése alapján T3-nak vagy T4-nek minősül.
- **T4/pT4:** Bármekkora daganat, mely direkt módon beszűri a következő képletek valamelyikét: mediastinum, szív, nagyerek (pl.vena cava superior=VCS syndroma), trachea (kompresszió), oesophagus (kompresszió), csigolyatest, bordák, carina, nervus recurrens (hangszalagbénulás). A sulcus superior tumor az említetteken kívül a v. és a. subclaviát, a plexus brachialist és az alsó nyaki vegetatív dúcot, azaz a ganglion

stellatumot (Horner syndroma: azonos oldali miosis, ptosis, exophthalmus± anhydrosis) is infiltrálhatja. A nagyerek csoportjába a következő képletek tartoznak: aorta, VCS, vena cava inferior, a fő pulmonalis arteria, valamint az intrapericardialisan futó jobb és bal pulmonalis arteria, illetve a superior és inferior jobb és bal oldali pulmonalis vena. A primer daganattal azonos lebenyben levő intrapulmonalis áttét T4-et (up-staging) jelent (PM1-nek felel meg). A bronchusokban növvő, polypoid-típusú daganat az elhelyezkedése alapján T3-nak vagy T4-nek minősül. Malignus pleuralis folyadékgyülemet okozó tumor (a pozitív citológia elvárás a kórismézés során, de önmagában nem elégséges a T4-kategória kimondásához, mert ehhez további jelek megléte is szükséges). Tüdőrakoknál a mellkasi folyadékgyülem általában daganatos eredetű, ritkán azonban előfordul, hogy az oka nem malignus. Ez utóbbira ismételt negatív citológiai lelet, nagy kiterjedésű daganat által előidézett nyomási tünetek, nem véres és nem exsudatum jellegű folyadékgyülem mellett lehet gondolni. Nem malignus folyadékgyülem esetén a T1-3 nagyság szerint osztályozzák a primer daganatot (és figyelmen kívül hagyják a folyadékgyülem jelenlétét). A pericardialis folyadékgyülem megítélésére ugyanazok a szempontok érvényesek, mint a pleuralis folyadékgyülem értékelésére. A primer daganattól jól elkülönülő, azonos oldali parietalis vagy visceralis/pulmonalis pleurán levő daganatos góc (upstaging). Disszemináció a parietalis vagy a visceralis/pulmonalis pleurán.

- **Nx:** nem ítéltethető meg a megfelelő vizsgálatok hiánya miatt
- **N0:** nem mutatható ki regionális nyirokcsomóáttét képalkotó/patológiai vizsgálatokkal
- **N1:** regionális nyirokcsomóáttét mutatható ki az 1. nyirokcsomócsoporthoz
- **N1a:** áttét mutatható ki az 1a. nyirokcsomócsoporthoz
- **N1b:** áttét mutatható ki az 1b. nyirokcsomócsoporthoz
- **N2:** regionális nyirokcsomóáttét mutatható ki a 2. nyirokcsomócsoporthoz
- **N3:** regionális nyirokcsomóáttét mutatható ki a 3. nyirokcsomócsoporthoz
- **N3a:** áttét mutatható ki az ellenoldali mediastinalis nyirokcsomókban
- **N3b:** áttét mutatható ki az ellenoldali hilusi nyirokcsomókban

N3c: áttét mutatható ki a supraclavicularis nyirokcsomókban (nem számít távoli áttétnek)

- **Mx:** nem ítéltethető meg a megfelelő vizsgálatok hiánya miatt
- **M0:** legfeljebb az azonos tüdőlebenyben és/vagy a regionális nyirokcsomókban mutathatók ki áttétek
- **M1:** távoli áttétek jelenléte vagy tüdőáttétek képződése a primer daganat lebeny-elhelyezkedésén kívüli tüdőlebeny(ek)ben. A primer daganattól jól elkülönülő, parietalis (mellkasfal vagy rekeszizom) pleurán levő daganatos góc is M1-et jelent.

Az M1 jelölése és kategóriái:

ADR mellékvese (adrenals)

BRA agy (brain)

HEP máj (hepatic)

LYM távoli, nem regionális nyirokcsomó (lymph node)

MAR csontvelő (bone marrow)

OSS csont (osseous)

OTH egyéb (others)

PER peritoneum

PLE pleura

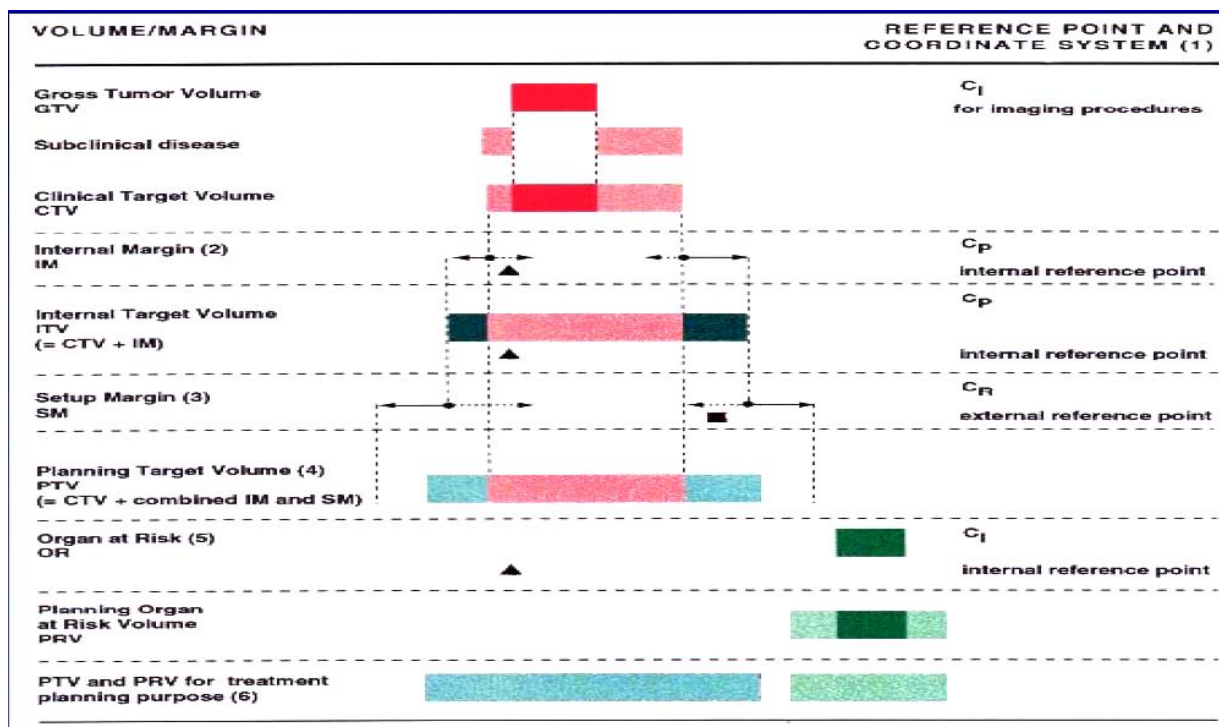
PUL tüdő (pulmonary)

SKI bőr (skin)

1. Függelék: A tüdőrák AJCC 6th edition szerinti TNM beosztása

Stádium	Primer tumor	Nyirokcsomóáttét	Távoli áttét
Occult tüdőrák	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
Ia	T1	N0	M0
Ib	T2	N0	M0
IIa	T1	N1	M0
IIb	T2 T3	N1 N0	M0 M0
IIIa	T1 T2 T3	N2 N2 N1-2	M0 M0 M0
IIIb	bármely T T4	N3 bármely N	M0 M0
IV	bármely T	bármely N	M1
Occult primer tüdőrák	T0	N0-3	M0-1

2. Függelék: A tüdőrákok stádiumbeosztása



3. Függelék: Az ICRU 62 ajánlása a PTV meghatározására

<i>Jobb felső lebeny</i>		<i>Bal felső lebeny</i>	
S1	apicalis	S1-2	apicalis-posterior
S2	posterior		
S3	anterior	S3	anterior
<i>Jobb középső lebeny</i>		<i>Bal középső lebeny</i>	
S4	lateralis	S4	superior (lingula)
S5	medialis	S5	inferior (lingula)
<i>Jobb alsó lebeny</i>		<i>Bal alsó lebeny</i>	
S6	superior	S6	superior
S7	medialis-basalis		
S8	anterior-basalis	S8	anterior-basalis
S9	lateralis-basalis	S9	lateralis-basalis
S10	posterior-basalis	S10	posterior-basalis

4. Függelék: A tüdőlebenyek felosztása, nomenclaturája

9. Ábrák, táblázatok

Páciens	Nem	Életkor	Lokalizáció	TNM	Tumorméret	Hystológia
1	Férfi	59	Jobb S3	T3N0M0	60x30x15mm	Planocell.
2	Nő	48	Jobb S3	T4N2M1	38x32x20mm	Adenocc.
3	Nő	48	Jobb S2	T4N2M1	25x10x9 mm	Adenocc.
4	Nő	61	Jobb S2	T4N0M0	43x30x23mm	Adenocc.
5	Nő	54	Jobb S3	T2N2M0	17x12x10mm	Adenocc.
6	Nő	53	Jobb S6	T2N2M0	35x25x21mm	Adenocc.
7	Férfi	50	Jobb S3	T2N2M0	20x13x7 mm	Adenocc.
8	Férfi	56	Bal S6	T3N2M1	32x25x30mm	Adenocc.
9	Férfi	58	Jobb S10	T2N2M1	35x32x27mm	Adenocc.
10	Férfi	58	Bal S2	T2N2M1	30x32x24mm	Adenocc.
11	Nő	67	Bal S10	T2N1M0	43x25x30mm	Planocell.
12	Férfi	54	Jobb S1	T4N2M1	66x55x42mm	Adenocc.
13	Nő	58	Bal S1/2	T3N3M1	76x55x61mm	Adenocc.
14	Nő	57	Bal S3	T3N2M1	36x26x26mm	Planocell.
15	Férfi	62	Jobb S1	T2N0M0	43x39x25mm	Adenocc.
16	Férfi	57	Bal S3	T2N2M0	25x20x20mm	Adenocc.
17	Férfi	69	Bal S6	T3N2M0	30x30x24mm	Adenocc.
18	Férfi	54	Bal S1/2	T1N2M1	38x43x21mm	Microcell.
19	Férfi	54	Jobb S1	T1N2M1	22x15x17mm	Microcell.
20	Férfi	63	Bal S2	T3N0M0	38x43x32mm	Planocell.
21	Nő	60	Bal S6	T4N0M0	85x58x42mm	Adenocc.
22	Férfi	49	Bal S3	T4N2M1	57x37x41mm	Planocell.
23	Férfi	49	Bal S1/2	T4N2M0	25x18x25mm	Planocell.
24	Férfi	49	Bal S3	T4N2M0	88x49x34mm	Planocell.

1. Táblázat: Dinamikus MR mozgásvizsgálatba bevont betegek adatai

Beteg	Életkor	Ne m	Lokalizáció	Hystologiai típus	TNM	Stag e
1	74	Nő	Jobb oldal S6	Adenocarcinoma	T2N0M 1	IV
2	53	Férfi	Jobb oldal centralis	Adenocarcinoma	TxNxM 1	IV
3	51	Férfi	Bal oldali centralis	cc.Microcellulare	T3N2M x	IIIb
4	59	Férfi	Bal felső lebeny	cc. Planocellulare	T3N2M 0	IIIa
5	61	Férfi	Bal felső lebeny	cc. Planocellulare	T2N2M 0	IIIa
6	43	Férfi	Jobb oldal centralis	cc. Planocellulare	T2N2M 0	IIIa
7	53	Férfi	Bal oldal centralis	cc. Microcellulare	T4N1M 1	IVb
8	72	Férfi	Jobb felső lebeny	cc. Planocellulare	T2N0M 0	II
9	71	Férfi	Bal felső lebeny	cc. Planocellulare	T3N1M 0	III
10	69	Nő	Jobb oldal centralis	cc. Microcellulare	T2N0M 1	IVb

2. táblázat: Képfúziós tervezéses vizsgálatba bevont betegek adatai

Betegek	GTV- cm ³ normál	GTV2-cm ³ belégzés	Eltérés %	GTV3-cm ³ kilégzés	Eltérés %
1	3,80	3,60	-5,3	3,40	-10,6
2	37,80	37,20	-1,5	45,00	16
3	33,30	28,30	-17,6	38,30	13,1
4	89,00	78,10	-13,9	85,50	-4,09
5	15,00	11,50	-30,4	13,30	-16,54
6	19,60	20,00	2	26,60	26,3
7	61,00	66,00	7,6	69,00	12
8	33,30	43,80	24	46,80	28,9
9	90,00	95,30	5,6	100,70	11,7
10	23,60	17,00	-35,6	21,80	-8,2
átlag	40,64	40,08	-1,39	45,04	10,82
medián	33,30	32,75	-0,76	41,65	25,07
tartomány	3,8-90	3,6-95,3		3,4-100,7	

3. táblázat: Különböző légzési fázisban kontúrozott célterületek térfogatadatai, a normál légzéshez képest mért eltérések százalékos jelölése mellett. Fekete színnel a perifériás, piros színnel a centrális lokalizációjú betegeket jelöltük.

Betegek	PTV1	PTV2	PTV3	PTV1	PTV2	PTV3	PTV1	PTV2	PTV3
1	1,00	1,00	1,00	0,00	0,56	0,85	0,43	0,85	1,00
2	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
3	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
4	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
5	1,00	1,00	1,00	0,82	0,92	0,98	0,98	1,00	1,00
6	1,00	1,00	1,00	0,88	1,00	1,00	0,96	1,00	1,00
7	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
8	1,00	1,00	1,00	0,86	0,95	0,97	0,90	1,00	1,00
9	1,00	1,00	1,00	0,98	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
10	1,00	1,00	1,00	0,99	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
átlag	1,0	1,0	1,0	0,85	0,94	0,98	0,93	0,99	1,0
medián	1,0	1,0	1,0	0,99	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
range	1,0-1,0	1,0-1,0	1,0-1,0	0,0-1,0	0,56-1,0	0,85-1,0	0,43-1,0	0,85-1,0	1,0-1,0

4. Táblázat: Coverage Index (CI) értékek betegenként a különböző légzési fázisban lévő GTV értékekre 0,5 (PTV1), 1,5 (PTV2), 2,5 (PTV3) cm-es margóval tervezve. A zöld oszlopok a nyugalmi, a téglaszínű oszlopok a maximális belégzési, a sárga oszlopok maximális kilégzési GTV-hez kalkulált PTV esetén kalkulált CI értékeket mutatják.

	Maszkfixáció nélkül-átlag	Maszkfixáció mellett-átlag	P value
Jobb rekeszszár AP	41.7 mm	40.5 mm	p>0.05
Bal rekeszszár AP	40.5 mm	36.8 mm	p>0.05
Felső-középső marker AP	10.5 mm	7.7 mm	p≤0.05
Alsó-középső marker AP	10 mm	7.4 mm	p≤0.05
Alsó marker horizontális	8.1 mm	4.2 mm	p≤0.05
Tumormozgás lateralis	7.2 mm	5 mm	p>0.05
Tumormozgás medial	4.6 mm	4.1 mm	p>0.05
Tumormozgás PA	11.5 mm	8.8 mm	p>0.05
Tumormozgás AP	8.9 mm	6.3 mm	p≤0.05
Tumormozgás craniocaudal	15.3 mm	12.4 mm	p>0.05

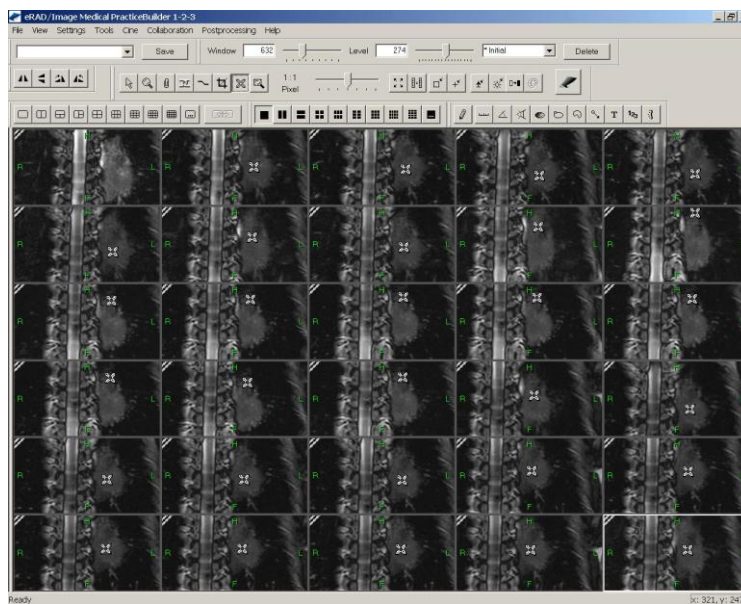
5. táblázat: Maszkrogzítés mellett és maszkrogzítés nélkül mért mellkasfali valamint tumormozgások

Beteg	Életkor	Nem	Lokalizáció	Hystológiai Típus	TNM	Stag e	Megelőző kemoterápia
1	51	Férfi	Bal centralis	cc. Microcellulare	T3N2Mx	IIIa	Igen
2	53	Férfi	Jobb centralis	Adenocarcinom a	TxNxM1	IV	Nem
3	74	Nő	Jobb középső lebeny	Adenocarcinom a	T2N0M1	IV	Igen
4	59	Férfi	Bal felső lebeny	cc. Planocellulare	T3N2M0	IIIa	Nem
5	61	Férfi	Bal felső lebeny	cc. Planocellulare	T2N2M0	IIIa	Nem
6	43	Férfi	Jobb centralis alsó lebeny	cc. Planocellulare	T2N2M0	IIIa	Igen
7	53	Férfi	Bal centralis	cc. Microcellulare	T4N1M1	IVb	Igen
8	72	Férfi	Jobb felső lebeny	cc. Planocellulare	T2N0M0	II	Nem
9	71	Férfi	Bal felső lebeny	cc. Planocellulare	T3N1M0	III	Nem
10	69	Nő	Jobb centralis	cc. Microcellulare	T2N0M1	IVb	Igen

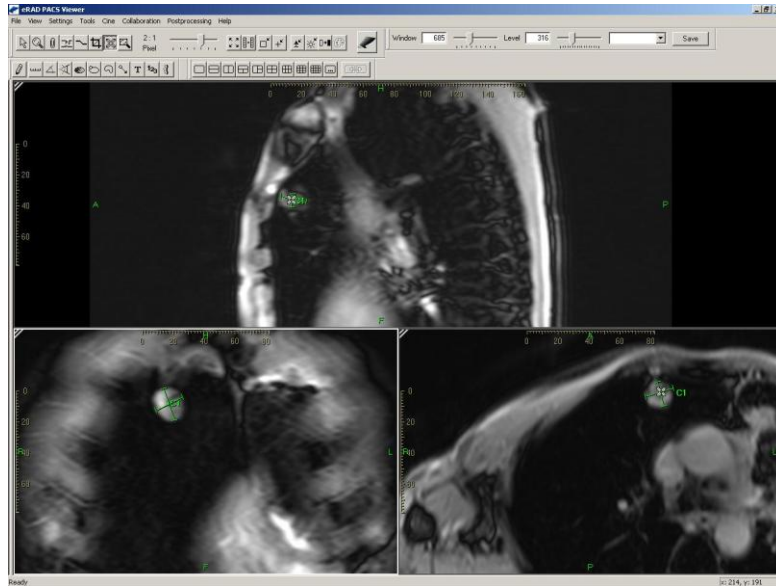
6. Táblázat: Maszkrögzítéses vizsgálatba bevont betegek adatai



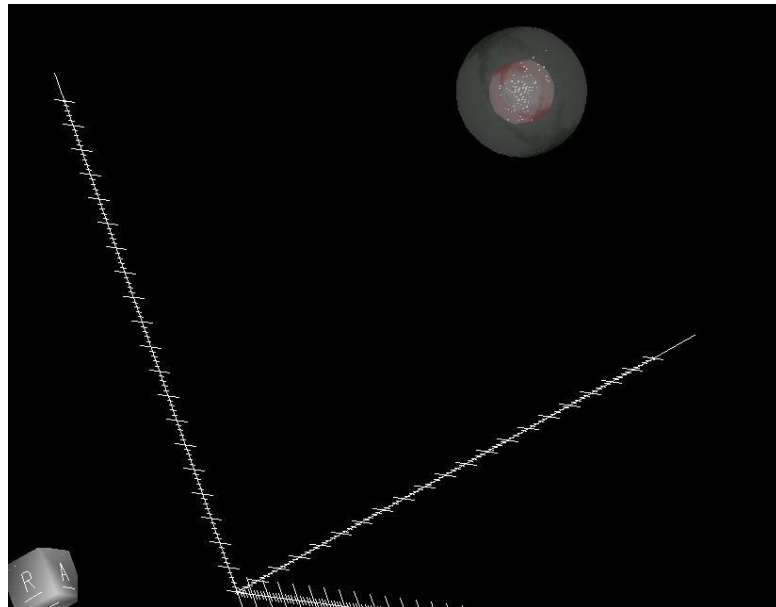
1. ábra: 3D rekonstruált sematikus ábrázolása a vizsgált daganatok középpontoknak.



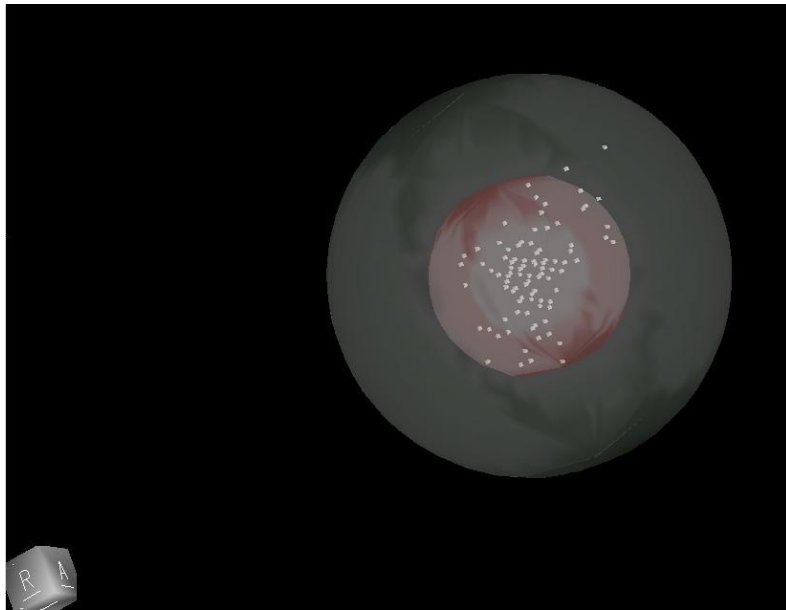
2. ábra: Tumorközéppont regisztráció módszere. Minden betegnél, minden síkban szeletenként regisztráltuk a tumorközéppontokat.



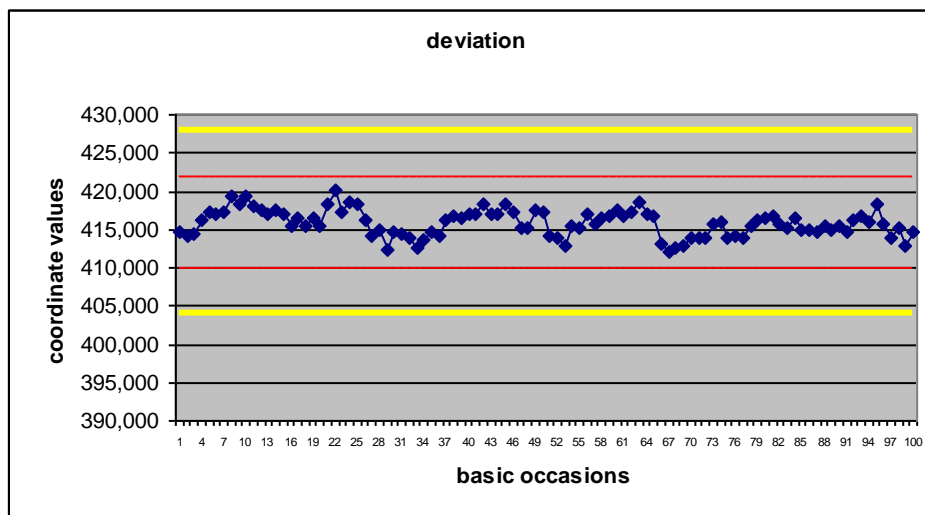
3. ábra: A tumorközéppontok 3 síkú rekonstrukciója. A tumor középpontot a szeletben látható daganatátmérők metszéspontja adta.



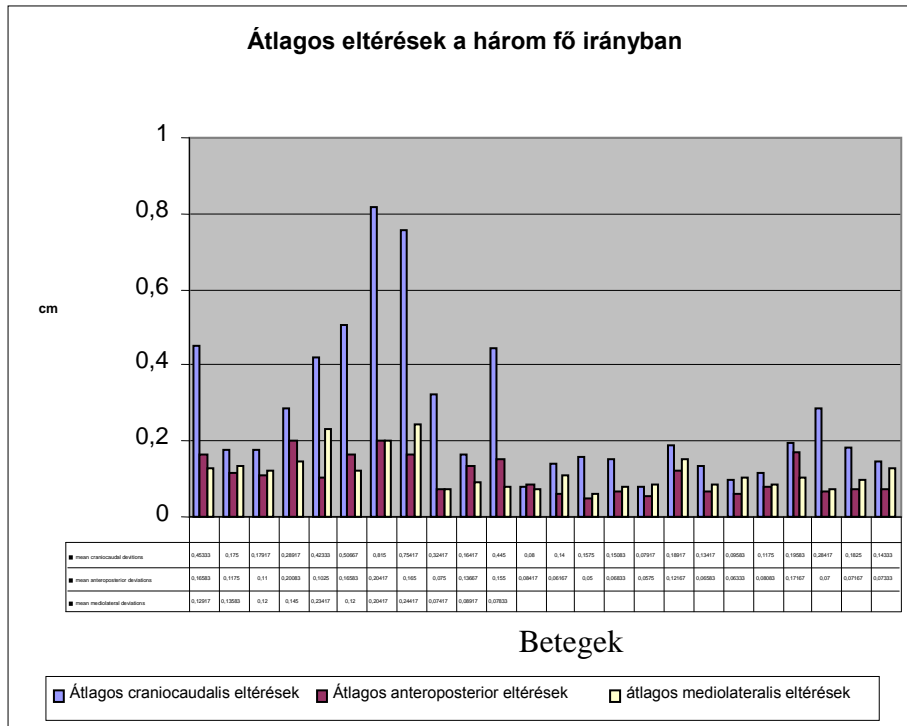
4. ábra: A tervezőrendszer koordináta rendszerében elhelyezett 100 elemi vizsgálati esemény ábrázolása. A koordináta rendszer megfelelt a tervezőrendszer által definiált szisztémának.



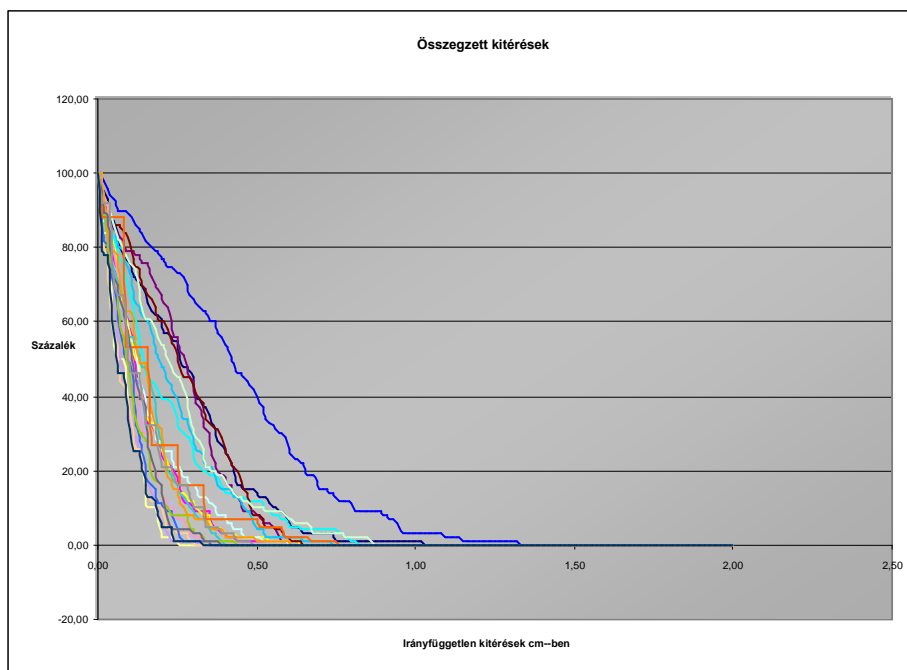
5. ábra: 3D vizualizációja a 100 tumor center pozícionak a 30 sec periódusban. A medián köré generált 0,5 cm-es (piros gömb) és 1cm-es (szürke gömb) térfogaatokban látható az elmozdulások térbeli eloszlása.



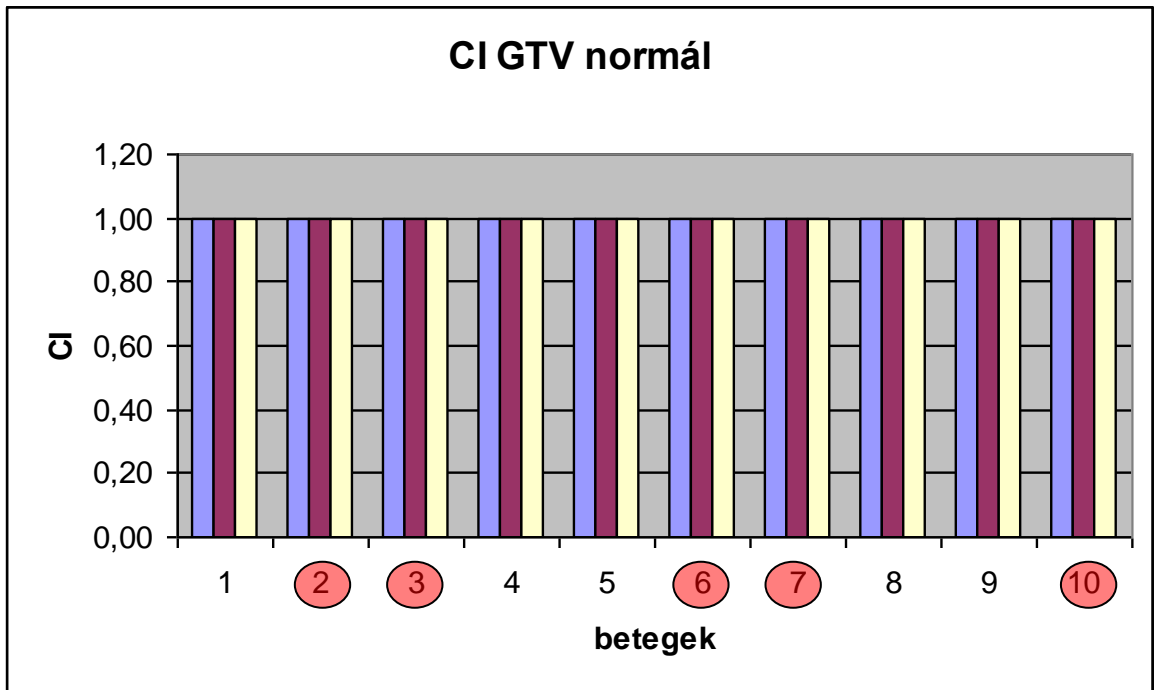
6. ábra: A tumor centrum koordináták regisztrációs görbéje. Az x tengelyen az elemi események száma, a y tengelyen a koordináta értékek látszanak.



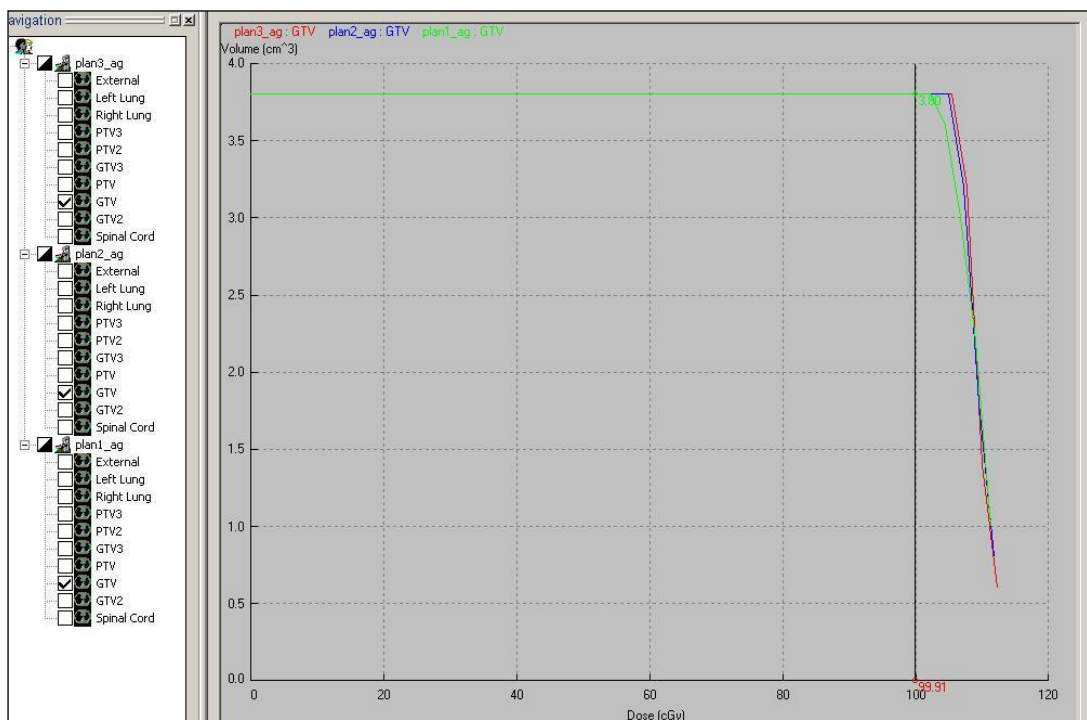
7. ábra: A három fő irányban ábrázolódó átlagos tumorkitérések



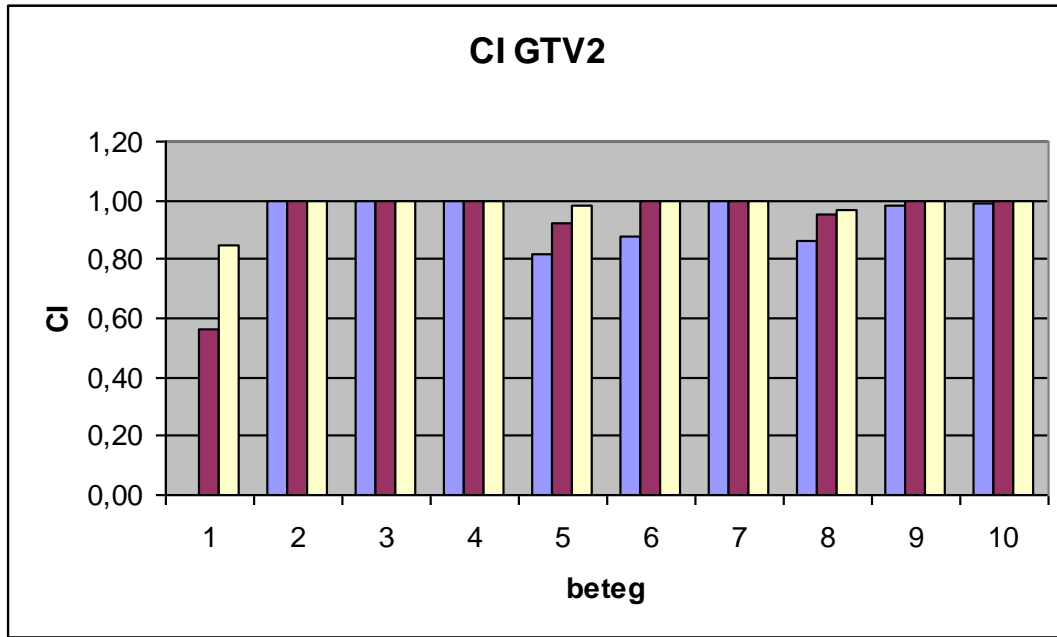
8. ábra: A tumorok irányfüggetlen kitéréseinek ábrázolása. A x tengelyen a távolság, a y tengelyen az elemi események százalékos aránya van ábrázolva.



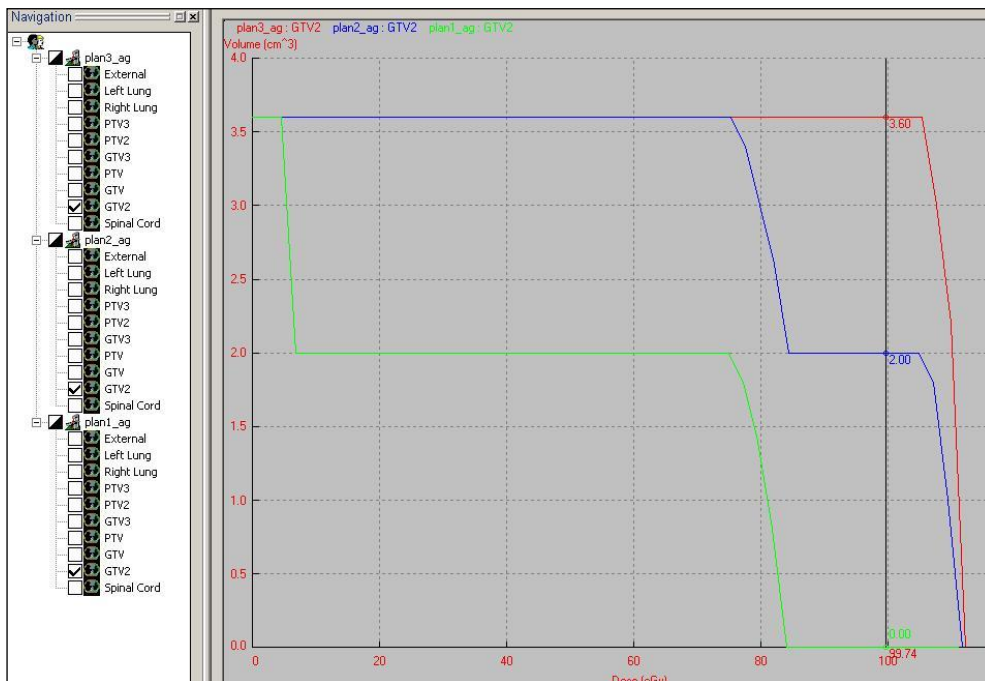
9. ábra: Normál légzésben lévő GTV lefedettsége. Kék oszlop: PTV1-hez tartozó lefedettség, Bordó oszlop: PTV2-höz tartozó lefedettség. Sárga oszlop: PTV3-hoz tartozó lefedettség. Vörös körökkel jeleztük a centrális daganatokat.



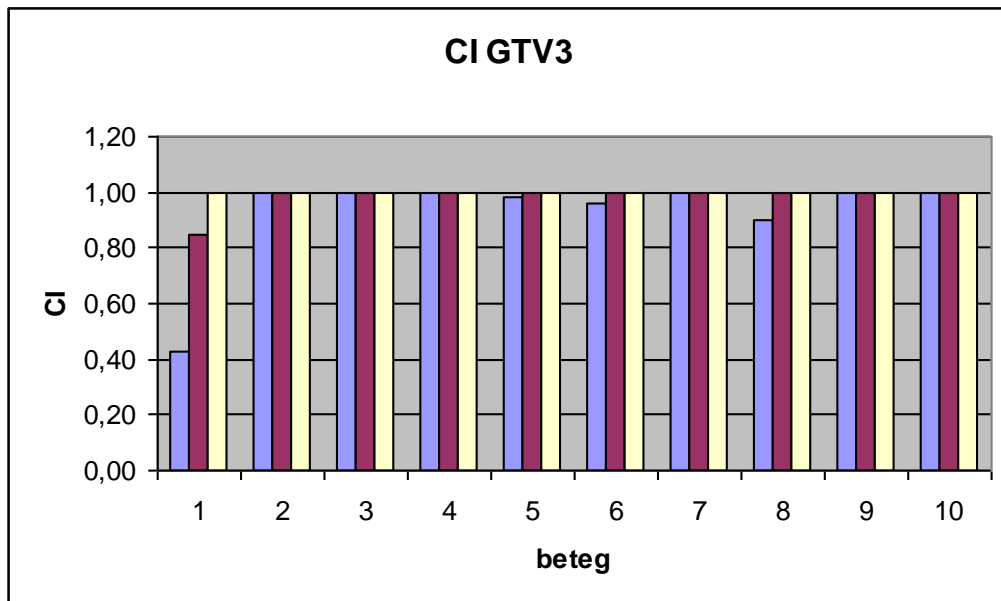
10. ábra: A normál légzési körülmények között definiált GTV lefedettségek megegyeznek mindhárom GTV esetén (piros, kék, zöld vonal). Látható, hogy a térfogatok 100%-a megkapja az előírt dózist.



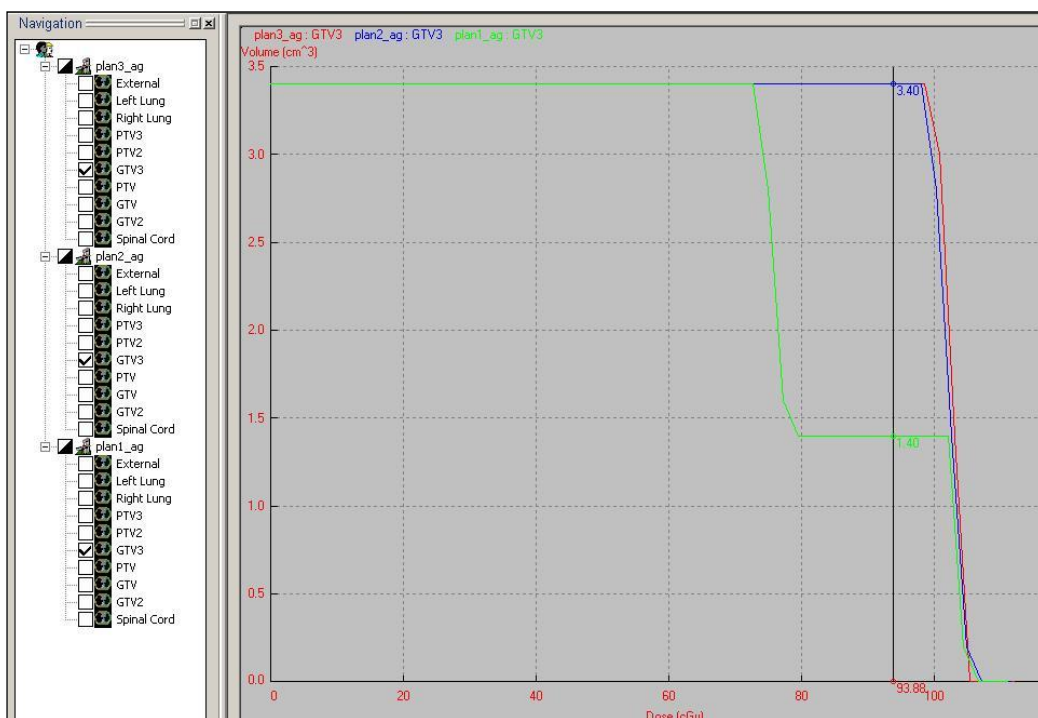
11. ábra: Maximális belégzési fázisban lévő GTV-k lefedettsége. A kék oszlopok a PTV1-t, a bordó oszlopok a PTV2-t, a sárga oszlopok a PTV3-hoz tartozó CI-t mutatják.



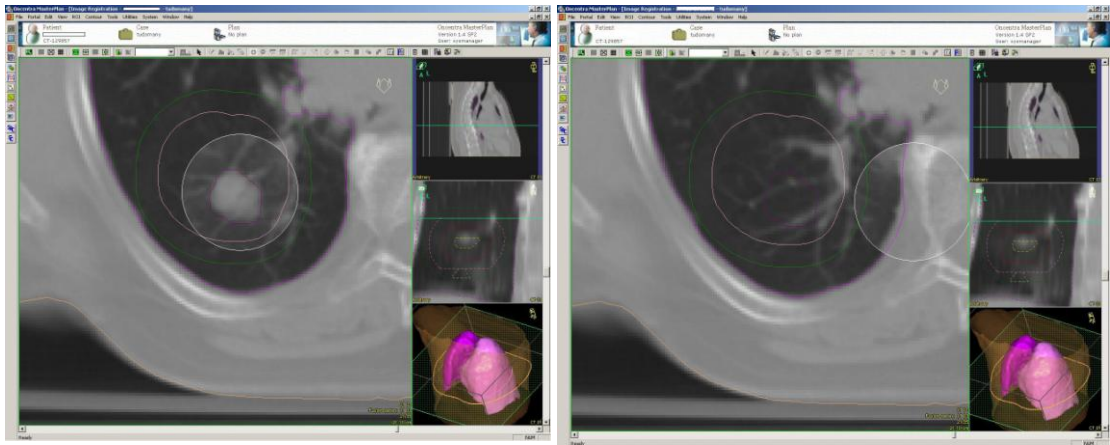
12. ábra: A maximális belégzési fázisban definiált GTV lefedettségek. A GTV ellátottság (piros, kék, zöld vonal) eltérő, látható, hogy a 0,5 cm-es margóval tervezett PTV csupán az előírt dózis töredékével látja el a GTV-t (zöld vonal).



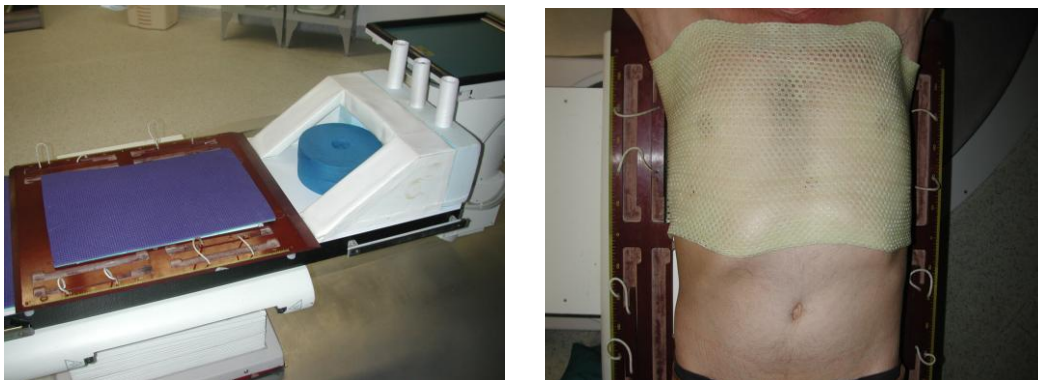
13. ábra: Maximális kilégzési fázisban lévő GTV-k lefedettsége. A kék oszlopok a PTV1-t, a bordó oszlopok a PTV2-t, a sárga oszlopok a PTV3-hoz tartozó CI-t mutatják.



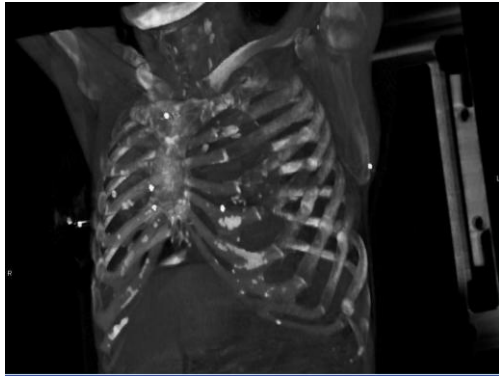
14. ábra: A maximális kilégzési fázisban definiált GTV lefedettségek. A GTV ellátottság (piros, kék, zöld vonal) eltérő, látható, hogy a 0,5 cm-es margóval tervezett PTV az előírt dózis 60-70%-ával látja el a GTV-t (zöld vonal).



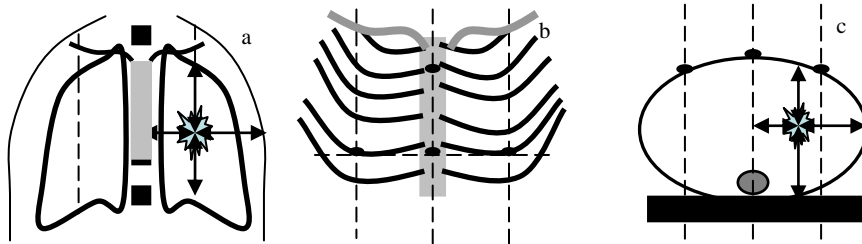
15. ábra: A bal oldali képen (A) a lila kontúr mutatja a maximális belégzésben rajzolt GTV helyzetét. A rózsaszínű nyíl a sárgával kontúrozott GTV1-et mutatja a coronalis rekonstrukción. Jobb oldalon látható a fuzionált képen (B) az, hogy a normál helyzetben a daganat nem is látszik ezen a szeleten. A rózsaszín és zöld körvonalak mutatják a GTV1 köré generált 1,5 és 2,5 cm-es margót.



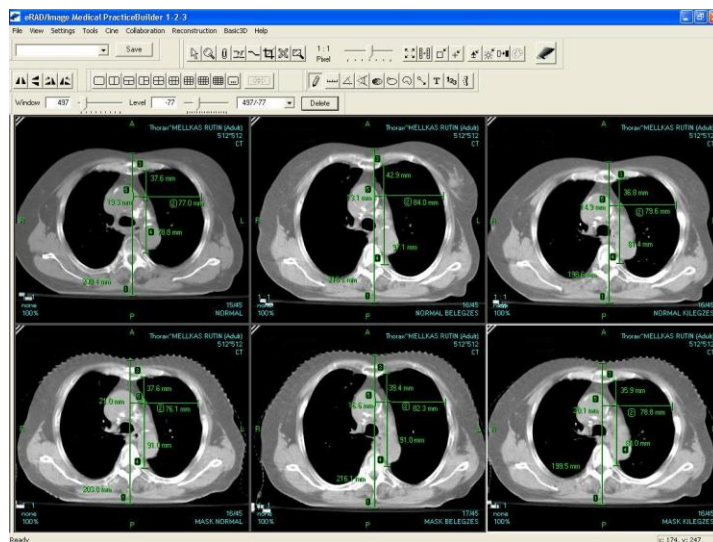
16. ábra: thermoplasticus betegrögzítő rendszer kartartóval kombinálva, egyedi maszkrögzítés mellett



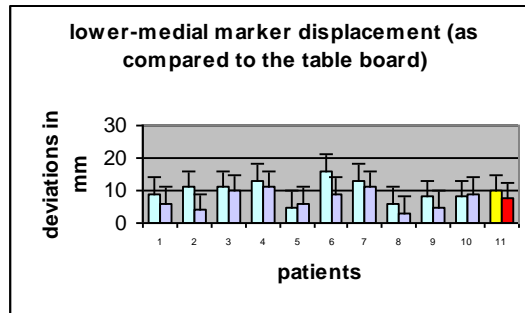
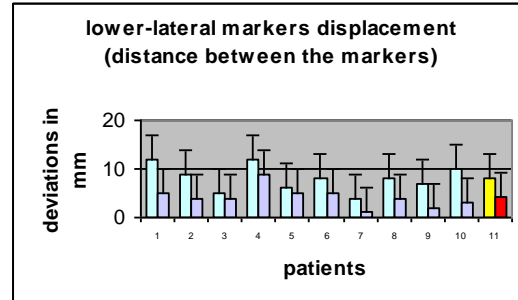
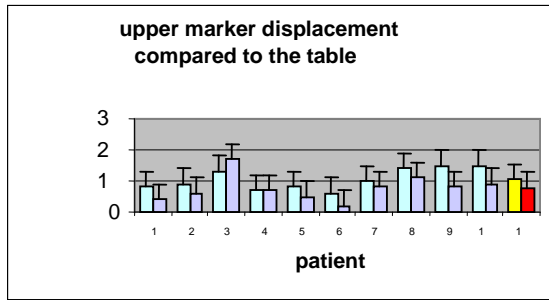
17. ábra: A beteg testére felhelyezett sugárfogó markerek valamint 3D rekonstruált RTG képe.



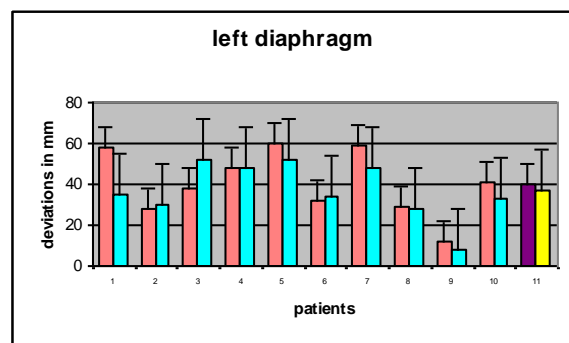
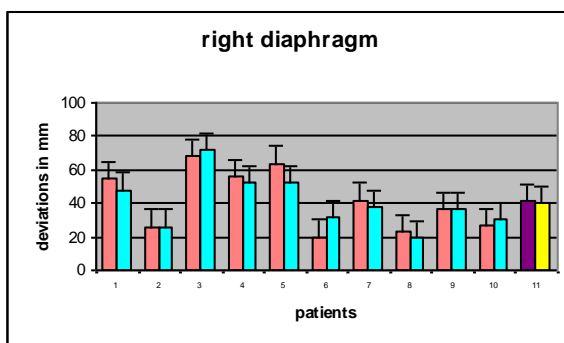
18. ábra: A mozgásanalízishez használt viszonyítási pontok, síkok sematikus ábrája



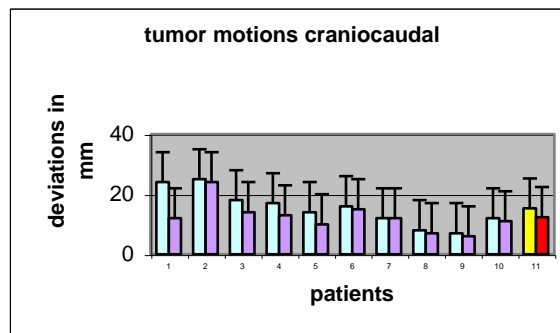
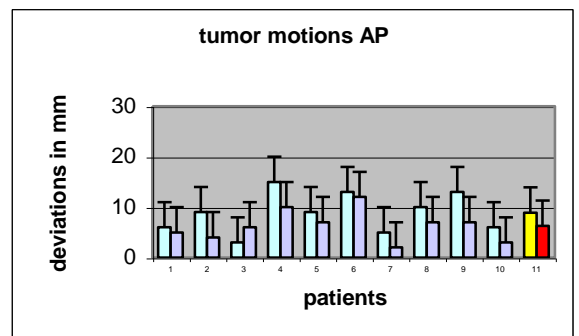
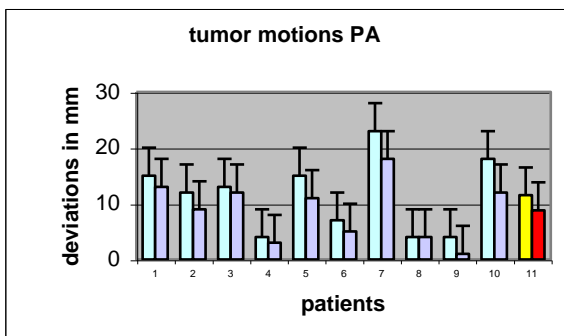
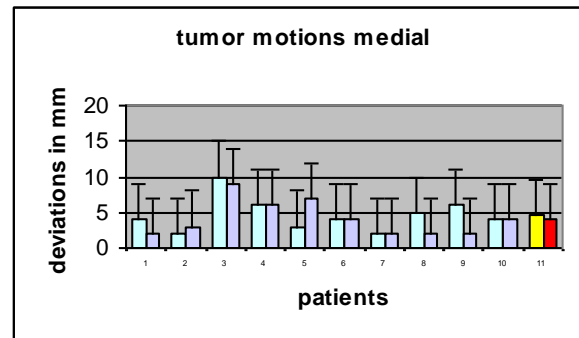
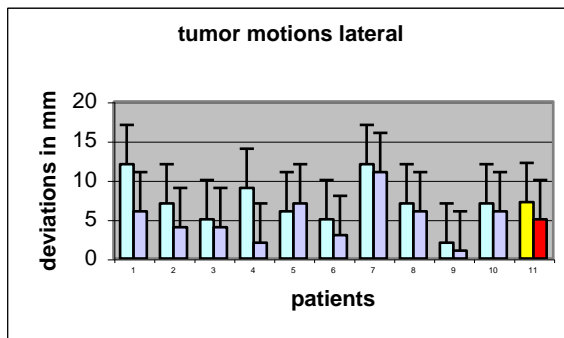
19. ábra: Párosított maszkrozgítással és anélkül végzett vizsgálati képek. Zöld nyilakkal és vonalakkal ábrázoltuk a mérési paramétereket.



20. ábra: Marker mozgás eredményei maszk rögzítés mellett és anélkül. A bal oldali oszlopok a maszk rögzítés melletti, a jobb oldali oszlopok a maszk rögzítés nélküli értékeket mutatják. A 11. oszlop az átlagértékeket mutatja.



21. ábra: A diaphragma száruk mozgásai maszk rögzítés mellett és maszk rögzítés nélkül. A bal oldali oszlopok a maszk rögzítés melletti, a jobb oldali oszlopok a maszk rögzítés nélküli értékeket mutatják. A 11. oszlop az átlagértékeket mutatja.



22. ábra: Tumor mozgás analízis eredményei. A bal oldali oszlopok a maszkrogzítés melletti, a jobb oldali oszlopok a maszkrogzítés nélküli értékeket mutatják. A 11. oszlop az átlagértékek mutatja.

10.Köszönetnyilvánítás

Dolgozatomban ismertett eredményeink 4 év kutatómunkájának gyümölcse mely eléréséhez munkacsoportunk áldozatos munkája, sok ember együttműködése szükségeltetett. A köszönetnyilvánításban azokat az embereket, kollegákat említem meg külön kiemelve, akik a legtöbbet segítettek munkám elvégzésében:

Prof. Dr. Repa Imre- Kaposvári Egyetem Rektorhelyettes, témavezetőm, munkámhoz mind anyagi, mind szakmai, mind erkölcsi téren minden segítséget megadott.

Prof. Dr. Bogner Péter- Kaposvári Egyetem Egészségügyi Centrumvezető, munkámban anyagi, erkölcsi, szakmai segítsége mellett minden körülmények között tanácsaival, javaslataival támogatott.

Dr. Hadjiev Janaki- Kaposvári Egyetem Egészségügyi Centrum Onkoradiológia részlegvezető, közvetlen főnököm, tanácsadóm, barátom mindenben mindig segítségemre volt.

Prof. Dr. Horváth Ákos- Debreceni Egyetem Onkoradiológia Intézetvezető, barátom publikációk elkészítésében, valamint szakmai kérdésekben nyújtott segítséget.

Dr. Lakosi Ferenc- Kaposvári Egyetem Egészségügyi Centrum, egyetemi jóbarátom, kollegám, mindig mindenben, jóban és rosszban velem volt.

Antal Gergely- Kaposvári Egyetem Egészségügyi Centrum, fizikus kolléga, barátom a vizsgálatok fizikai matematikai háttérének nélküle nem jött volna létre.

Továbbá a Kaposvári Egyetem Egészségügyi Centrum Onkoradiológiai valamint Diagnosztikai részlegének minden dolgozójának szeretnék köszönetet mondani.

Szeretnék köszönetet mondani a PTE EFK Doktori Iskolájának, **Prof. Dr. Bódis József doktroi Iskola vezetőnek, Prof. Dr. Ember István programvezetőnek** valamint minden oktatónak, kollégának akik a felkészülésemet segítették.

Végül, de nem legutolsó sorban várandós feleségemnek, nővéremnek, édesanyámnak és minden családtagomnak a végtelen türelemért, segítségért, támogatásért szeretnék hálás köszönetet mondani, amivel munkámat segítették.

11. A témához kapcsolódó tudományos közlemények

Dynamic MR based analysis of tumor movement in upper and mid lobe localized lung cancer

A Kovacs, J Hadjiev, F. Lakosi, G Antal, Cs Glavak, P Bogner, I Repa
European Journal of Cancer. EJC supplements Vol 5. No 4. September 2007.

Impact Factor: 4,167

Thermoplastic patient fixation: influence on chest wall and target motion during radiotherapy of lung cancer

Kovacs Arpad¹, Hadjiev Janaki¹, Lakosi Ferenc¹, Vallyon Marta¹, Cselik Zsolt¹, Bogner Peter¹, Horvath Akos², Repa Imre¹

Strahlentherapie und Onkologie. 2007;vol 183; 271-279.

Impact Factor: 3,59

A tumor mozgások jelentőségének multislice-CT alapú képfúziós vizsgálata tüdő tumoros betegekénél.

Kovács Árpád¹, Hadjiev Janaki¹, Lakosi Ferenc¹, Antal Gergely¹, Horváth Ákos², Bogner Péter¹, Repa Imre¹

Magyar Onkológia Vol 51, Nr 3, 219-223, 2007.

The Hungarian Radiotherapy Society (2005, Kaposvár, Hungary)

CT-MRI evaluation of the efficacy of thermoplastic mask fixation system used in lung cancer irradiation

Kovács Árpád, Hadjiev Janaki, Lakosi Ferenc, Vallyon Márta, Antal Gergely, Bajzik Gábor, Bogner Péter, Repa Imre

Annual Congress of Young Hungarian Oncologists and Surgeons (2007, Kecskemét, Hungary)

A tumor mozgások jelentőségének multislice CT alapú képfúziós vizsgálata tüdődagányos betegek sugárkezelésénél

Kovács Árpád, Hadjiev Janaki, Lakosi Ferenc, Antal Gergely, Bogner Péter, Repa Imre

The Hungarian Radiotherapy Society (2007, Debrecen, Hungary)

Felső és középső lebenyi tüdő tumorok dinamikus MR-alapú mozgásvizsgálata

Kovács Árpád, Hadjiev Janaki, Lakosi Ferenc, Antal Gergely, Glavák Csaba, Kotek Gyula, Bogner Péter, Repa Imre