

**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

2008

1. Bevezetés

A tüdőrák kiemelt jelentőséggel bír a daganatos kórképek között, napjainkra mind a férfi mind a női populációban a vezető daganatos halálökká vált. Ennek hátterében főként a betegség hatékony kezelési módszerének hiánya, valamint a környezeti és szociális körülmények kedvezőtlen alakulása áll. Az a tény, hogy a tüdőrák miatt sugárkezelésben részesülő betegek nagy részénél kell lokális kiújulásra számítani rávilágít az elégséges ellátás kérdéskörére: elegendő dózisban elegendő térfogatot látunk-e el? Elegendő-e az a biztonsági zóna, melyet a napi rutinban alkalmazunk a mozgásból származó hibák kiküszöbölésére?

Az ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) Report, Recommendation No. 50 és 62 alapján a 3D alapú sugárterápiában a tervezési térfogat (PTV-planining target volume) meghatározásánál többek között (beteg kezelés alatti mozgása, beállítási bizonytalanságok) 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. Intézetünkben 2004 elején indítottunk egy komplex kutatási programot, melynek alapcélkitűzései a tüdő tumorok légzésszinkron mozgásának, a daganatmozgásból adódó tervezési hibák vizsgálata valamint az Intézetünkben rutinszerűen használt rögzítő rendszer tumor mozgásra gyakorolt hatásának vizsgálata voltak.

2. Célkitűzések

2.1. A daganatmozgások dinamikus MR alapú vizsgálata

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

2.2. Tumor mozgások szerepe a besugárzás tervezésben

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

2.3. Maszkrögzítés hatása a tumor mozgásra

A tervezési fúziós vizsgálatot követően a kutatás harmadik lépéseként extrém légzési körülmények között vizsgáltuk 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 rendszerek a daganat és mellkasfali mozgásokra.

3. Beteganyag és módszer

3.1. A daganatmozgások dinamikus MR alapú vizsgálata

Vizsgálatunkba 24 újonnan diagnosztizált, Stage II-IV stádiumú tüdő tumoros beteget vontunk be. A tumor lokalizációja alapján a jobb S1-S3 szegmentben 9, a jobb S4-S10 szegmentben 2, a bal S1-S3 szegmentben 9, a bal S4-S10 szegmentben 4 lézió mozgását vizsgáltuk. A kezelést megelőzően normál kezelési pozícióban, normál légzési körülmények között minden betegnél az axiális, a coronális és a sagitális síkban dinamikus MR vizsgálatot készítettünk (30sec/100 kép). A digitális mozgásanalízishez az E-RADPACS softwaret alkalmaztuk.

3.2. Tumor mozgások szerepe a besugárzás tervezésében

Vizsgálatunk következő lépésében 10 szövettanilag igazolt, Intézetünkben sugárkezelésben részesülő tüdő tumoros beteg vett részt. A normál légzésben végzett CT képekre történt fúziót követően a daganat a normál légzési, a maximális belégzési valamint a maximális kilégzési helyzetben kontúrozásra került. Ezt követően a normál légzési GTV (gross tumor volume) körül 0,5-1,5-2,5cm-es margóval tervezési térfogatokat készítettünk (PTV1,PTV2,PTV3).

3.3. Maszkrögzítés hatása a tumor mozgásra

A vizsgálatba 10 stage II-IV, jó általános állapota (ECOG 0-1) tüdő tumoros beteget vontunk be. A betegek 5 perifériás valamint 5 centralis tüdő tumor miatt kerültek kezelésre. A páciensek mellkasára 4 sugárfogó markert helyeztünk fel, majd megfelelő előkészítést követően 3-3 mérést végeztünk maszkkal valamint maszktartó nélkül, normál légzésben, maximális belégzésben, valamint maximális kilégzésben. Valamennyi mérés azonos paraméterek mellett történt. A kapott adatokat digitális úton továbbítottuk, majd E-RADPACS képelemző software segítségével feldolgoztuk.

4. Eredmények

4.1. A daganatmozgások dinamikus MR alapú vizsgálata

A daganatok mozgását mindhárom síkban analizáltuk normál légzési körülmények között. Az átlagos antero-posterior kitérés 1,09 mm (range: 0,63 mm-2,04 mm), az átlagos medio-lateralis kitérés 1,14 mm (range: 0,6 mm- 2,44 mm) volt. A legnagyobb légző mozgásból adódó eltérést a cranio-caudalis síkban (átlag: 2,7 mm, range: 0,79 mm- 8,15 mm) mértük. Az átlagos irány független kitérés 1,8 mm (range: 0,9 mm- 4,8 cm) volt.

4.2. Tumor mozgások szerepe a besugárzás tervezésében

A GTV térfogatokat regisztráltuk a különböző légzési fázisban. A legkisebb eltérés a normális légzési fázisban regisztrált térfogathoz képest 1,5%, a legnagyobb 35,6%-os volt. A GTV-k lefedettségének vizsgálatára a Coverage Indexet (CI) alkalmazzuk. A centralisan elhelyezkedő daganatok esetén a 0,5-cm-es margó alkalmazása mellett elérhető volt a maximális CI. A perifériás tumorok esetén az 1,5 cm-es margó egy eszt kivételével jó lefedettséget biztosított mindkét szélsőséges esetben (CI:0,85-1,00). A legkiugróbb esetben csupán a 2,5cm-es margó alkalmazása tette lehetővé a korrekt GTV lefedettséget (CI:0,92-1,00).

4.3. Maszkrögzítés hatása a tumor mozgásra

Regisztráltuk a mellkasfal, a rekesz valamint a tumor mozgásokat maszkkal valamint maszk nélkül különböző légzési körülmények között. Az összehasonlításnál a maximális kitéréseket vettük alapul. A rekeszmozgásban (jobb rekesszár átlag: 41,1 mm $p=0.5$ ill., bal rekesszár átlag: 38,7 mm $p=0.1$), és a tumor mozgásokban (craniocaudalis átlag 13,9 mm $p=0.02$, antrio posterior /AP/ átlag 10,2 mm $p=0.15$, medialis átlag 4,3 mm $p=0.5$, lateralis átlag: 6,1 mm $p=0.1$) nem tapasztaltunk szignifikáns eltérést a rögzítő rendszer használatával. Ezzel szemben az AP tumor mozgás (átlag 7,6 mm), a haránt AP mellkas mozgások (felső marker AP átlag 9,1 mm, alsó marker AP 8,7 mm, alsó marker haránt 6,2 mm) tekintetében szignifikáns ($p \leq 0.05$) különbséget találtunk a rögzítő rendszer használata során.

5. Konklúzió

5.1. A daganatmozgások dinamikus MR alapú vizsgálata

A tüdődaganatok mozgásvizsgálatában a dinamikus MR egy nagy pontosságú, a beteg által jól tolerálható, ionizáló sugárzást nem igénylő módszer. Eredményeink rámutatnak arra, hogy a felső és középső lebenyi tumorok esetén moderált légző mozgásból adódó kitérésre kell számítani. Az általunk alkalmazott módszer alkalmas a besugárzás tervezés pontosságának és hatékonyságának növelésére.

5.2. Tumor mozgások szerepe a besugárzás tervezésében

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 számolni a légzési mozgásokból adódó bizonytalanság kiküszöbölésére. Figyelemfelkeltő tényező a különböző fázisokban leírt térfogateltérés is.

5.3. Maszkrögzítés hatása a tumor mozgásra

Az általunk alkalmazott kartartóval kombinált termoplasztikus maszkrögzítő rendszer használatával a betegpozicionálás elősegítése mellett a csontos mellkasfal mozgásai jelentősen csökkenthetők. A tumor mozgások tekintetében is csökkenést tapasztaltunk a maszkrögzítő rendszer használatával azonban ezen eltérések az AP mozgásokat leszámítva a szignifikancia szintet nem haladták meg.

Köszönetnyilvánítás

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 Centrumelnök, munkámban anyagi, erkölcsi, szakmai segítsége mellett minden körülmények között tanácsaival, javaslataival támogatott.

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

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

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

Antal Gergely- Kaposvári Egyetem Egészségügyi Centrum, fizikus kolléga, barátom, a vizsgálatok fizikai-matematikai háttere 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** Doktori Iskola vezetőnek, **Prof. Dr. Ember István** programvezetőnek valamint minden oktatónak, kollegának akik a felkészülésemet segítették.

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

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

Kovács Árpád¹, 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 betegeknél.

Kovács Árpád¹, Hadjiev Janaki¹, Lakosi Ferenc¹, Antal Gergely¹, Horváth Ákos², Bogner Péter¹, Repa Imre¹
Magyar Onkológia Vol 51, Nr 3, 219-223, 2007.

CT-MRI evaluation of the efficacy of thermoplastic mask fixation system used in lung cancer irradiation The Hungarian Radiotherapy Society (2005, Kaposvár, Hungary)

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

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

Annual Congress of Young Hungarian Oncologists and Surgeons (2007, Kecskemét, Hungary)
Kovács Árpád, Hadjiev Janaki, Lakosi Ferenc, Antal Gergely, Bogner Péter, Repa Imre

Felső és középső lebenyi tüdő tumorok dinamikus MR-alapú mozgásvizsgálata

The Hungarian Radiotherapy Society (2007, Debrecen, Hungary)
Kovács Árpád, Hadjiev Janaki, Lakosi Ferenc, Antal Gergely, Glavák Csaba, Kotek Gyula, Bogner Péter, Repa Imre