

**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 halálokká 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-planinng 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 vizgálatssorozat 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 képfúziós 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 egzakt 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 rendszernek 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) alkalmaztuk. 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 eset 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 $p=0.02$, antrioposterior /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, 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.

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 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.

Kovacs 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)

Kovacs Árpád¹, 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)
Kovacs Árpád¹, 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)
Kovacs Árpád¹, Hadjiev Janaki, Lakosi Ferenc, Antal Gergely, Glavák Csaba, Kotek Gyula, Bogner Péter, Repa Imre