

Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Korszerű diagnosztikus eljárások a sugárterápia tervezésében

Ph.D. Tézis

dr. Paczona Viktor Róbert

Témavezetők:

Prof. Dr. Katalin Hideghéty Ph.D., Habil

Dr. Kelemen Gyöngyi Ph.D.

Szeged

2025

1. Bevezetés

A röntgensugarak felfedezése két, egymással szoros kapcsolatban álló, mára önállóvá vált orvosi diszciplína – a radiológia és a radioonkológia – kialakulását tette lehetővé. A komputertomográfia (CT) elterjedésének köszönhetően a kétdimenziós sugárkezelést felváltotta a háromdimenziós (3D), még pontosabban személyre szabott radioterápia. Az elmúlt évtizedek innovációi, mint az intenzitásmodulált sugárkezelés (intensity-modulated radiation therapy; IMRT), sztereotaxiás sugársebészet (stereotactic radiosurgery; SRS), vagy a sztereotaktikus testsugárterápia (stereotactic body radiotherapy; SBRT) bevezetése precíziós dózisleadást tesz lehetővé. Ezen technikák erősen rá vannak utalva a modern radiológiai vizsgálómódszerekre, mindenekelőtt a mágnesesrezonancia-képalkotásra (magnetic resonance imaging; MRI) és a pozitronemissziós tomográfiára (positron emission tomography; PET). E képalkotók kulcsszerepet játszanak a céltérfogatok optimális dózislefedettségének biztosításában és a környező, ép szöveteket ért sugárterhelés minimalizálásában egyaránt. Mindkét célkitűzés teljesíthető a makroszkópos tumor és a daganatosan nem érintett rizikószervek (organ-at-risk; OAR) láthatóságának javításával.

2. Célkitűzés

Kutatásunk célja a radioonkológia négy, modern képalkotó eljárásokkal szorosan összefüggő területének vizsgálata. A disszertációban a következő kérdésekre keressük a választ:

- Milyen módszerekkel optimalizálható a rizikószerv meghatározás, és miként támogatható a pontos kontúrozás neurális hálózatokon alapuló szoftverekkel?
- Milyen klinikai jelentőséggel bír a struktúrák adaptálása és a sugárkezelés újratervezése a glioblasztómás betegek posztoperatív radiokemoterápiája során?
- A céltérfogat adaptáción túl milyen következtetések vonhatók le glioblastomás betegek kemradioterápiája során végzett interim MR-vizsgálatból?
- Hogyan használható fel a prosztataspecifikus membrán antigén-alapú képalkotás a kisvolumenű, progressziót mutató prosztatarák sztereotaktikus sugárkezelésében?

3. Módszertan és megállapítások

3.1 Milyen módszerekkel optimalizálható a rizikószerv meghatározás, és miként támogatható a pontos kontúrozás neurális hálózatokon alapuló szoftverekkel?

A korszerű sugárterápiában használt magas frakciódózisok a lokális kontroll javítása mellett komoly sugárterhelést jelenthetnek a környező ép szövetek számára, ennél fogva a

mellékhatások mérséklése érdekében a pontos rizikószerv kijelölés megkülönböztetett jelentőséggel bír. E célból több lehetséges stratégiát vizsgáltunk, nevezetesen a képalkotás minőségének javítását, a konszenzus irányelvek alapján történő szabványosítást, valamint a mesterséges intelligencia alkalmazását.

3.1.1 A rizikószervek láthatóságának javítása

A rizikószerv kontúrozás alapvizsgálatának világszerte mindmáig a komputertomográfia számít. Ezzel párhuzamosan az MRI is egyre nagyobb jelentőségre tesz szert, köszönhetően kiváló lágyrészfelbontó képességének, valamint annak, hogy a képalkotáshoz nem használ ionizáló sugárzást. Ezen túl képes a központi idegrendszer, illetve a fej-nyak tájék részletgazdag megjelenítésére, mely térségek vizsgálatában a CT csupán korlátozottan használható. Hátrányként említhető, hogy az MR képek értelmezése nagyobb gyakorlatot és hosszabb tanulást igényel a komplex fizikai háttér miatt.

A Szegedi Tudományegyetem Onkoterápiás Klinikájának lehetősége nyílt részt venni a „Deep-Learning MR-only Radiation Therapy” (Mélytanulás asszisztált, MR-alapú sugárterápia) elnevezésű multicentrikus projektben, mely közreműködés egy MRI-alapon dolgozó automatizált rizikószerv kontúrozó szoftver fejlesztését célozta

A fejlesztés első lépése nagyszámú, precíz, manuálisan kontúrozott mintaesetet igényelt. E munkafázis során egy objektív értékelőrendszer segítségével számos MR szekvenciát elemztünk a rizikószervek láthatósága szempontjából. Az skálánk 1-től 3-ig terjedt, ahol 3 kiváló, 2 átlagos, 1 pedig gyenge láthatóságot jelölt. Eredményeink alapján a T2-súlyozott MR szekvenciák kontrasztanyag adása nélkül is alkalmasabbak rizikószerv kontúrozásra, mint a T1-súlyozottak. Ennek megfelelően két-és háromdimenziós T2 gyors spin-echo (fast spin echo; FSE) szekvenciákat választottunk alap vizsgáló módszernek a projektben.

3.1.2 A kontúrozás szabványosítása

Az interobszerver, azaz a kontúrozók közötti variabilitás egy adott klinikai problémát vizsgáló szakemberek eltérő gyakorlatából, képzettségéből és szemléletéből fakadó jelenség. Ezen variabilitás csökkentése igen kívánatos, amennyiben konzekvens, magas minőségű rizikószerv- és céltérfogat kontúrokat kívánunk létrehozni. Értékes módszer lehet a variabilitás csökkentésére a jól felépített, hatékony kontúrozási útmutatók használata.

Az utolsó átfogó CT-alapú rizikószerv kontúrozási vezérfonalata fej-nyaki régióban 2015-ben publikálták. Az eltérő képalkotó modalitás miatt azonban a „Deep-Learning MR-only Radiation Therapy” projekt keretében már korán felmerült az igény egy új, kizárólag MRI-

alapú kontúrozási útmutató felállítására. Ennek érdekében kutatócsoportunk áttekintette a témában fellelhető legfrissebb szakirodalmakat, az eltérő álláspontokat pedig a résztvevő intézetek konszenzus megbeszélések formájában egyeztették.

A rizikószerv meghatározás 7 egészséges önkéntes T2-súlyozott diagnosztikus MR felvételein történt az ECLIPSE sugárterápiás tervezőrendszer segítségével (Varian Medical Systems, 13.6 verzió). A kész kontúrokat négy onkoradiológus, valamint két szenior szakember tekintette át véglegesítés előtt. A konszenzust az összes résztvevő intézet jóváhagyását követően véglegesítettük. Az eredményeket atlasz formájában foglaltuk össze, mely tartalmazott egy mintaesetet, valamint a rizikószervek részletes morfológiai leírását és a javasolt szervhatárokat. Sajnálatos módon az egyes szervek részletes bemutatása meghaladja e téziszfüzet kereteit.

3.1.3 Mesterséges intelligencia (MI) használata

Az MR-képkalkotásnak köszönhető jobb képi megjelenítés csupán minimális hatást gyakorol a rizikószervek manuális szegmentálásának időtartamára, így az továbbra is munkaigényes és számos hibalehetőséget rejtő feladatnak bizonyul. Különösen igaz ez a fej-nyak tájék esetén, melynek 20-25 rizikószerve többórnyi kézi kontúrozást igényel. Ebből kifolyólag egyre nagyobb kereslet mutatkozik dedikáltan MR-alapú automatizált rizikószerv szegmentációs algoritmusokra, hisz a legtöbb mesterséges intelligenciát használó kontúrozó program CT-re lett kifejlesztve. A konvolúciós neurális hálózatok (convolutional neural networks; CNN) a radiológiai képszegmentálás ígéretes eszközei, ennél fogva jelenleg a mélytanulás (deep-learning; DL) alapú rizikószerv kontúrozó algoritmusok gerincét képezik.

A “Deep-Learning MR-only Radiation Therapy” kooperáció részeként orvosi csapatunk összeállította a már ismertetett kontúrozási segédanyagot, valamint részt vállalt a szoftver által produkált interim, illetve végleges eredmények értékelésben. Miután konszenzus született a projektben vizsgálandó rizikószervekről és azok kontúrozásáról, megkezdődhetett a szervmodellek kidolgozása. Ennek érdekében 86 T2-súlyozott MR felvételt válogattunk ki az RTMAC (Radiation Therapy—MRI Auto-Contouring) és IXI publikus adatbázisokból, míg 45 sorozatot – 24 egészséges önkéntesét és 21 rákbetegét – a konzorciumi partnereink biztosítottak. A T2-súlyozott felvételek használatát az indokolta, hogy a kiváló képi kontraszt lehetővé teszi valamennyi szervtípus megbízható kontúrozását, illetve a standard klinikai képkalkotási protokollok részeként nem hosszabbítják meg a vizsgálati időt.

A szervmodellek létrehozása során 2D U-Net hálózatokat alkalmaztunk a lokalizációhoz, 3D U-Net hálózatokat pedig a szegmentáláshoz. A szegmentálás pontosságát az önkéntesekről

kapott eredményeken értékeltük kvalitatív és kvantitatív módszerekkel egyaránt. A kvalitatív értékelést két független intézmény sugárterápiás szakorvosai végezték, akik áttekintették a szegmentált kontúrokat, és egy Likert-skála segítségével értékelték azok klinikai elfogadhatóságát. Az értékelés 1-től 5-ig terjedt, ahol az 1-es pontszám klinikailag elfogadhatatlan, jelentős javítást igénylő szervkontúrokat jelölt, míg az 5-ös érték teljesen elfogadható, módosítást nem igénylő kontúrokat jelentett. A kvantitatív értékelés során az orvosi képszegmentálás területén általánosan használt mérőszámokat alkalmaztunk: DSC (Dice-együttható), precizitás, visszahívási arány és felszíni DSC értékek.

A kvalitatív értékelés alapján a legnagyobb pontosságot (>4) a lencse, gerincvelő, test, teljes agy, szemgolyó, agytörzs és belső fül esetében értünk el. Közepes átlagpontszámot (3,7–4) kapott a parotis, látóideg, mandibula, hypophysis és a m. constrictor pharyngis medius, míg a legalacsonyabb értékelést (3–3,6) a chiasma, a szupraglottikus gége, a könnymirigy, a szájüreg, a glottikus gége, valamint az alsó és felső garatszűkítő izmok kapták. Az átlagos Likert-pontszámok több szerv esetében jó egyezést mutattak az átlagos DSC-értékekkel.

Az eredmények alapján a szoftver jól teljesít a könnyen azonosítható, rizikószervek esetében, ugyanakkor nehézségekbe ütközik olyan szerveknél, amelyek bizonytalan határokkal vagy összetett formával bírnak. Összességében a megközelítés ígéretesnek tűnik az rizikószerv-segmentációhoz szükséges idő és variabilitás csökkentésében.

3.2 Milyen klinikai jelentőséggel bír a céltérfogatok adaptálása és a sugárkezelés újratervezése a glioblasztómás betegek posztoperatív radiokemoterápiája során?

Az adaptív sugárterápia (adaptive radiotherapy; ART) a besugárzási terv rugalmas illesztését jelenti a radioterápia során bekövetkező anatómiai változásokhoz, javítva a lokális kontrollt, csökkentve a toxicitást, és bizonyos esetekben lehetővé téve a dózis eszkalálását. Míg az ART hasznosságát számos tumorlokalizáció, így fej-nyaki-és tüdődaganatok kezelésében már bizonyították, koponyaűri tumorok esetén a legutóbbi időkig kevés figyelmet kapott. A közelmúltban ugyanakkor igazolást nyert a sugárkezelést megelőző MR vizsgálat és a céltérfogatban bekövetkező változások követésének jelentősége.

Míg a glioblastoma posztoperatív ellátása temozolomiddal potenciózott radioterápia formájában jól standardizált eljárás, addig a céltérfogat meghatározást és a dózis leadásának módját illetően többféle megközelítés létezik. A “European Organization for Research and Treatment of Cancer” (EORTC) egy „egyfázisú” megközelítést javasol, amely során a 30×2 Gy leadása fix céltérfogatokra történik. Ezen iskola szelektíven veszi a T2/FLAIR jeleltéréseket

figyelembe, csupán a daganatos infiltrációra jellemző elváltozásokat (pl. szürkeállomány beszűrtsége, térfoglaló hatás, kamrakompresszió) tartva relevánsnak. Ezzel szemben a “Radiotherapy and Oncology Group” (RTOG) egy kétlépcsős megközelítést szorgalmaz: az első fázisban egy nagyobb volumen kap 46 Gy dózist, majd ezt követi a fennmaradó 14 Gy leadása egy szűkített besugárzási mezőre. Az “MD Anderson Cancer Center” (MDACC) sémája szintén a szűkített biztonsági margókat alkalmazó szemléletet tükrözi, habár a frakcionálás némileg eltérő. Ezt a megközelítést az “Adult Brain Tumor Consortium” (ABTC) és több más amerikai intézmény, szakmai szervezet is támogatja, mivel friss klinikai eredmények alapján a T2-hyperintenzitás figyelmen kívül hagyása, valamint a biztonsági margók csökkentése nem jár rosszabb kimenetellel, ugyanakkor mérsékelheti a késői kognitív hanyatlás kialakulásának kockázatát. Intézeti protokollunk alapján a kezelés első szakaszát követően, 40 Gy leadása után egy verifikációs MR vizsgálat történik az anatómiai változások felmérése. Ez lehetőséget biztosít a céltérfogatok módosítására, amelyekre a fennmaradó 20 Gy dózist adjuk le.

Egy korábbi pilotvizsgálatunkban igazoltuk a kemoradioterápia során észlelt kedvező tumorválasz szignifikáns összefüggését a betegség kimenetelével, valamint a képvezérelt újratervezés és céltérfogat redukció teljes túlélést ($p=0,026$) javító hatását. Ezen eredmények alapján vizsgálatunkat nagyobb betegcsoportra terjesztettük ki, illetve validáltunk egy egyszerű, 6-pontos értékelési rendszert, amely lehetővé teszi a kulcsfontosságú prognosztikai tényezők felmérését, valamint a megkönnyíti a döntéshozatalt az interim MRI eredményei alapján, tovább bővítve az adaptív sugárterápia lehetséges előnyeit.

Retrospektív vizsgálatunkba 108 glioblastomás beteget vontunk be, akik adjuváns sugárkezelésben részesültek, kemoterápiával vagy anélkül, a Szegedi Tudományegyetem Onkoterápiás Klinikáján 2018 júliusa és 2024 márciusa között. A vizsgálat résztvevői írásban nyilatkoztak részvételi szándékukról, a vizsgálatot a Tudományos és Kutatásetikai Bizottság (TUKEB) hagyta jóvá (etikai engedély száma: BM/17723–3/2024).

A betegek pozícionálását hanyatt fekvő helyzetben, egyénre szabott, hárompontos termoplasztikus maszkrogzítással végeztük. A topometriás CT-vizsgálat 2,5 mm szeletvastagsággal készült, amivel fúzionáltuk a pre-és posztoperatív MR-felvételeket, valamint tizenkét esetben aminosav-alapú PET/CT-vizsgálat képanyagát is felhasználtuk. Valamennyi beteg preoperatív agyi MR-vizsgálaton esett át, továbbá a műtétet követően <48 órán belül posztoperatív MRI készült. Az MR-felvételek rutineljáras szerint 1,5 T vagy 3 T MR berendezéseken készültek az egyetemi glioblastoma protokollnak megfelelően. A

makroszkópos tumortérfogatot (gross tumor volume; GTV) kontrasztos T1-súlyozott MR-szekvenciák alapján határoztuk meg, mely volumen megegyezés szerint tartalmazta a pre-és posztoperatív MRI-n látható daganatot, valamint a műtéti üreget is. A klinikai céltérfogatot (clinical target volume; CTV) a GTV izotrópikus 15 mm-es kiterjesztéseként definiáltuk, amit manuálisan igazítottunk a magas T2/FLAIR jelintenzitású területekhez, valamint az anatómiai barrierek mentén. A tervezési céltérfogatot (planning target volume; PTV) a CTV további 3 mm-es kiterjesztésével hoztuk létre.

A betegek a sugárkezelés kétharmadánál ismételt agyi MR-vizsgálaton vettek részt, ami alapján meghatároztuk az adaptált GTV1 és PTV1 térfogatókat. A jobb összehasonlíthatóság és egyszerűség érdekében az adaptált CTV-t és PTV-t egy közös volumenbe vontuk össze. Az így kapott PTV1 céltérfogat a GTV1 10 mm-es kiterjesztése, szintén igazítva az anatómiai és patológiai viszonyokhoz. A céltérfogat-adaptáció során a már az eredeti tervezéshez is használt minden MR-szekvenciát értékeltünk és figyelembe vettünk. Minden kezelés előtt kúpsugaras CT-ellenőrzést végeztünk, a besugárzási tervek pedig kizárólag intenzitásmodulált sugárterápia alkalmazásával készültek.

A kemoradioterápiát követően a betegek Stupp-protokoll szerinti szisztémás kezelésben részesültek. Az utánkövetés havi rendszerességű neuroonkológiai vizsgálatból, és háromhavi kontroll MRI-ből állt. Vizsgálatunk elsődleges végpontja az összesített túlélés (overall survival; OS) volt, másodlagos végpontként a progressziómentes túlélést (progression-free survival; PFS) is értékeltük. A statisztikai elemzéshez Kaplan–Meier-analízist és Cox-regressziós modellt használtunk, a szignifikanciahatárt $p < 0,05$ -ben határoztuk meg.

A vizsgálat való életbeli túlélési adatokat elemzett, betegkiválogatásból fakadó torzítás nélkül. Az összesített túlélés az egész betegcsoportban 20,7 hónap volt, míg a betegségmentes túlélés (disease-free survival; DFS) 10,7 hónapnak adódott. Az IDH1 vad típusú tumorral rendelkező betegek rosszabb prognózist mutattak (OS: 18,9 hónap; PFS: 9,2 hónap), míg az IDH1 mutációval rendelkezőknél kedvezőbb kimenetel volt megfigyelhető (OS: 28,9 hónap; PFS: 18,1 hónap). A medián követési idő 19,7 hónap volt. A makroszkópos tumor-és tervezési céltérfogat volumenváltozását szintén elemeztük. Az abszolút tumorvolumen-csökkenés (köbcentiméterben mérve) némileg erősebb hatást gyakorolt a túlélésre, mint a relatív (százalékos) térfogatcsökkenés (HR: 1,009 vs. 1,007). A progressziómentes túlélés tekintetében az abszolút térfogatváltozás nem érte el a statisztikai szignifikanciát ($p = 0,257$), míg a relatív térfogatcsökkenés szignifikáns összefüggést mutatott

vele ($p = 0,049$). A többváltozós analízis során a tumorvolumen-változás önálló, független prognosztikai tényezőként jelent meg az összesített túlélés szempontjából.

3.3 A céltérfogat adaptáción túl milyen következtetések vonhatók le glioblastomás betegek kemoradioterápiája során végzett interim MR-vizsgálatból?

A kemoradioterápia alatt végzett koponya-MR vizsgálat betekintést nyújthat a tumor biológiai viselkedésébe is. A 4.2-es pontban ismertetett kutatás keretében külön alfejezet foglalkozott azon radiomorfológiai jegyekkel, melyek összefüggésbe hozhatók a daganat biológiai sajátosságaival. Az interim MR értékelése – megfelelő elővigyázatossággal és szakértelemmel – hasznos következtetések levonására ad lehetőséget. Amennyiben a képalkotó leletek kedvezőtlen terápiás választ vagy egyértelmű progressziót jeleznek, a sugárkezelés módosításával, illetve másodvonalbeli szisztémás terápia vagy ismételt műtét felé történő betegirányítással értékes idő nyerhető. Az egyértelmű progresszióra utaló radiológiai jeleken túl célunk volt azon morfológiai jegyek azonosítása, melyek összefüggésbe hozhatók a kemoradioterápiával szembeni rezisztenciával, és befolyásolhatják a hosszú távú túlélést.

A kemoradioterápia során végzett ismételt MR-képalkotás klinikai hasznosságának bizonyításán túl egy egyszerű, 6 pontból álló értékelesi rendszert validáltunk, amely segíti egyes prognosztikai tényezők értékelését és a céltérfogat-adaptációt. Ezen strukturált algoritmus célja az interim MR-leleteken alapuló klinikai döntéshozatal támogatása.

A betegpopuláció, a céltérfogat-meghatározás, a kezelés menete, valamint a statisztikai analízis minden tekintetben megegyezett a 4.2 pontban bemutatottakkal. A kemoradioterápia első fázisában bekövetkezett változások értékelése céljából az interim MR-felvételeket a besugárzás előtti kiindulási vizsgálatokkal hasonlítottuk össze. Az értékelési algoritmus a következő hat radiológiai jellemzőt vizsgálta: középvonali áttolás, perifokális ödéma, kontraszthalmozás, kamrakompresszió, az agykamrák kiindulási státusza, valamint új lézió(k) jelenléte a tervezési térfogaton kívül. Az első négy paraméter esetében a kezelés során bekövetkező dinamikus változásokat követtük nyomon, míg a kamrák kiindulási státuszát kizárólag a besugárzás előtti MR-felvételeken értékeltük.

A besugárzás előtti MR-felvételen észlelt kontraszthalmozás, középvonali áttolás és perifokális ödéma nem befolyásolta a teljes túlélést, illetve az utóbbi két paraméter változása sem mutatott összefüggést a betegség kimenetelével. A agykamrák kiindulási állapota ugyanakkor szignifikáns kapcsolatot mutatott az teljes túléléssel, a tágult (HR: 1,56) és komprimált (HR: 3,07) kamrák kedvezőtlen prognózissal társultak. Ezen túlmenően a kezelés során változatlanul

fennálló kamrakompresszió hazard rátája 2,53 volt, míg a kompresszió fokozódása esetén a HR értéke elérte a 13,58-at. A kontrollcsoportot azon betegek képezték, akiknél a besugárzás előtti MR alapján nem volt kimutatható kamrakompresszió. Bár várható volt, a tumor kontrasztanyag-felvételének csökkenése szintén szignifikáns összefüggést mutatott a túlélés javulásával. A kontraszthalmozás fokozódása az interim MR-en HR: 2,11-gyel, míg a változatlan halmozás HR: 1,18-cal járt a kontrollcsoportéhoz képest. A progressziómentes túlélés vizsgálata során a csökkenő kontraszthalmozást mutató kontrollcsoport és a változatlan halmozású csoport között nem volt szignifikáns különbség, ugyanakkor a fokozott halmozás magasabb kockázattal (HR: 1,73) társult. Multivariáns analízisben a kontraszthalmozás változása, valamint a kamrastátusz önálló prognosztikai jelentőséggel bírt a teljes túlélés szempontjából.

3.4 Hogyan használható fel a prosztataspécifikus membrán antigén-alapú képalkotás a kisvolumenű, progressziót mutató prosztatarák sztereotaktikus sugárkezelésében?

A prosztatarák, mint a férfiak körében világszerte második leggyakoribb rosszindulatú daganat, évtizedek óta a kutatások középpontjában áll. Az utóbbi évek egyik legjelentősebb újítása az izotópos modalitások bővülése, ami nagyban hozzájárul a diagnosztika és a kezelés hatékonyságának javulásához.

A prosztata-specifikus membránantigén (prostate-specific membrane antigen; PSMA) alapú pozitronemissziós tomográfia/komputertomográfia (prostate-specific membrane antigen -based positron emission tomography/computer tomography; PSMA-PET/CT) rendkívül pontos diagnosztikai eljárásnak bizonyult, amely képes lehet a hagyományos képalkotó módszerek kiváltására mind az elsődleges stádiumbecslés, mind pedig a biokémiai relapszusban szenvedő betegek restagingje során. Onkoradiológiai szemszögből vizsgálva egyfelől javítja a céltérfogat meghatározás pontosságát, másfelől lehetővé teszi olyan biológiailag aktív léziók és áttétek azonosítását, amelyeket a hagyományos képalkotás esetleg nem mutat ki. Az ilyen oligometasztatikus elváltozások korai felismerése lehetőséget teremt azok hatékony sztereotaxiás sugárkezeléssel történő eradikációjára. A PSMA-alapú egyfoton-emissziós komputertomográfiás (prostate-specific membrane antigen-based single-photon emission computed tomography; PSMA-SPECT) radiofarmakonok alkalmazásáról kevesebb adat áll rendelkezésre, jóllehet ez a módszer költséghatékony alternatívát jelenthet a PSMA-PET/CT-hez képest. Tudomásunk szerint munkánk volt az első, amely a ^{99m}Tc -PSMA SPECT/CT besugárzástervezésben betöltött szerepét vizsgálta.

Kutatásunk során elsődleges célunk a PSMA-alapú képalkotás integrálása volt a prosztatatarákos betegek személyre szabott sugárterápiájába, különös tekintettel a célvolumen meghatározására lokális recidívák, illetve oligometasztatikus elváltozások esetén alkalmazott sztereotaxiás testbesugárzás során. A vizsgálatot az Emberi Erőforrások Minisztériuma Regionális Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte (229/2017-SZTE számú engedély).

2017 novembere és 2022 októbere között összesen 363 PSMA-alapú vizsgálatot végeztünk a Szegedi Tudományegyetemen, amelyek alapján 64 beteg 84 lézióját kezeltük sztereotaxiás sugárterápiával. Ezen páciensek kiválasztásánál kritériumaink a szövettanilag igazolt prostata adenocarcinoma, valamint radikális prostatectomiát követően lokális recidívára vagy távoli metasztázisra utaló klinikai kép voltak. A multiplex metastaticus, palliatív céllal kezelt eseteket, valamint a kuratív sztereotaxiás sugárkezelésre alkalmatlan vagy nem megfelelően kooperáló betegeket kizártuk a vizsgálatból. A PSMA SPECT/CT képalkotás során intravénásan 668 ± 95 MBq ^{99m}Tc -mas3-y-nal-k (Sub-KuE) aktivitású radiofarmakont alkalmaztunk. A képalkotást megelőzően a betegek per os kontrasztanyagot kaptak. A vizsgálatokat egy integrált Mediso AnyScan TRIO teljes test SPECT/CT rendszerrel végeztük a radiofarmakon beadását követően 6 órával, az adatgyűjtés pedig low-dose CT-felvétellel egészült ki.

A PET/CT vizsgálatok egy GE Discovery IQ Gen 2 PET/CT rendszeren történtek, a $3,7$ MBq/kg ^{18}F fluoro-JK-PSMA ((2S)-2-(((1S)-1-karboxi-5-[(6-[^{18}F]fluoro-2-metoxipiridin-3-il)formamido]pentil}karbamoi}amino)pentándisav) radiofarmakon intravénás beadását követően 90 perccel. Az adatgyűjtés itt is alacsony dózisú natív CT-vizsgálattal zárult. 2017-ben munkánkat SPECT/CT vizsgálatokkal kezdtük, majd 2022-ben áttértünk a PET/CT alkalmazására.

A betegpozicionálás során a célterületet All-in-One (AIO) rendszerrel, egyéni rögzítőrendszerrel, valamint a célterülettől függően hatpontos termoplasztikus maszk segítségével immobilizáltuk. A tervezési CT-vizsgálatot intézményi protokoll szerint, Somatom Emotion 6 CT-szimulátoron, 3 mm szeletvastagsággal végeztük. A célterületek és a rizikószervek kontúrozása a képfúziót követően az ARIA Oncology Information System segítségével történt, radiológus szakorvos közreműködésével. A sugárterápiás kezelési tervek az Eclipse (Varian Oncology Systems) tervezőrendszer segítségével készültek intenzitásmodulált sugárterápiát alkalmazásával. A kezelések előtt online és offline képvezérelt ellenőrzést, valamint adatgyűjtést végeztünk cone-beam CT (CBCT) alkalmazásával.

A makroszkópos tumortérfogat (GTVCT) meghatározása a tervezési CT alapján az SZTE Onkoterápiás Klinikán történt tapasztalt sugárterápiás szakorvos által, figyelembe véve a korábbi diagnosztikus CT-vagy MR-felvételeket. A PSMA-alapú biológiai célvolumen (BTVPSMA) meghatározása az [18F]PSMA PET vagy 99mTc PSMA SPECT axiális metszetein történt, nukleáris medicina és radiológia területén képzett szakember általa a Szegedi Tudományegyetem Nukleáris Medicina Intézetében. Ezt követően a BTVPSMA és a GTVCT összevetésére került sor, az eltérések mértékét cm³-ben, valamint százalékos formában is meghatároztuk. Az összehasonlítást PSMA-PET/CT vagy SPECT/CT segítségével meghatározott, illetve a tervezési CT-n definiált kontúrok képi fúziója tette lehetővé. A képalkotások során alkalmazott eltérő betegpozícionálás a fúzió alkalmával volumetriai és geometriai torzuláshoz vezethetett.

A tumortérfogatok topometrikus összehasonlítása során a Dice hasonlósági együtthatót (Dice-Sørensen coefficient; DSC) használtuk a két kontúr közötti térbeli átfedés megállapítására. Teljes átfedés esetén a DSC értéke 1, míg teljes diverzitás esetén 0 volt.

A kezelés hatékonyságát a PSA-szint változása, valamint hagyományos képalkotó eljárások (CT, MRI, csontszcintigráfia) alapján értékeltük. PSA-szint emelkedés, illetve csontszcintigráfia által felvetett ossealis áttét gyanúja esetén ismételt PSMA-alapú képalkotást végeztünk.

A betegek átlagéletkora 66,6 év volt, átlagos BMI értékük pedig 26,96 kg/m². A Gleason-score középértéke 7,9 volt, és minden páciens részesült androgén-deprivációs terápiában. További kezelési vonalak, mint androgén receptor inhibitorok és bioszintézis gátlók (abirateron, enzalutamid), illetve kemoterápia (docetaxel) is alkalmazásra kerültek. A 64 irradiált beteg közül 14 pácienszt kizártunk az intermodális analízisből a képregisztráció során fellépő torzulás miatt, így összesen 70 céltérfogat került összehasonlításra. A PSMA-alapú képalkotás és a hagyományos anatómiai modalitások által meghatározott tumortérfogatok minden esetben különböztek egymástól (100%-os eltérés). A PSMA-alapú képalkotás az esetek túlnyomó többségében (76%) kisebb céltérfogatokat eredményezett a CT-hez képest. A pontos volumenek a következők voltak: GTVCT: 27,58 ±46,07 cm³ (0,44–258,2 cm³) és BTVPSMA: 16,14 ±29,87 cm³ (0,38–190,85 cm³). Az intermodális különbség (függetlenül attól, hogy melyik modalitás esetén volt magasabb, vagy alacsonyabb) 15,04 ±23,20 cm³ (0,03–126,14 cm³), ami 65,37% ±72,70%-os különbséget eredményezett (1,36–545,31%). A geometriai elemzések során a DSC értéke 0,56 ±0,20 (0,07–0,85) volt. A térfogatok közötti eltérés

mértéke meghaladta a 10%-ot 67 elváltozásnál, ami az összes felfedezett daganat 96%-át tette ki.

A betegek 47,15%-ánál (33 eset) mind a hagyományos képalkotás, mind a PSMA-alapú módszerek egyértelműen ugyanazokat az elváltozásokat mutatták. 12,85%-ban (9 eset) a izotópos szkennelés képes volt az anatómiai képalkotók által felvetett lehetséges metastasis kizárására. És ami a legfontosabb, a betegek 40%-ánál (28 eset) a PSMA-alapú képalkotás által biztosított metabolikus többletinformáció lehetővé tette olyan potenciális target laesiók detektálását, melyek a hagyományos diagnosztikai képeken rejtve maradtak.

Összesen 84 elváltozás esetén végeztünk sztereotaktikus besugárzást. Nyolc esetben lokális recidívát kezeltünk, melyek 50%-a kizárólag PSMA-alapú képalkotással volt detektálható. A fennmaradó 76 esetben áttétek célzott radioterápiáját végeztük: 46 csont, 28 nyirokcsomó, egy mellékvese, illetve agyi metasztázis került kezelésre, utóbbi postoperatív stádiumban.

A követés során minden esetben ellenőriztük a PSA-szintet. A kezelés előtti átlagos PSA-érték 23,09 ng/ml, míg a három hónappal az SBRT után mért szint 11,19 ng/ml volt. Ennek megfelelően a PSA-csökkenés átlagos mértéke 11,9 ng/ml, ami körülbelül 50%-os redukciónak felel meg. Három hónappal a kezelés után PSMA-alapú képalkotást végeztünk 14 esetben (a teljes mintának 21,9%-a), ahol csökkenést vagy az izotóp felvételének megszűnését figyeltük meg. Hagyományos képalkotó kontroll 42 esetben (65,6%) történt, az eredmények az alábbi módon oszlottak meg: teljes remisszió - 22 eset (52,4%), részleges remisszió - 14 eset (33,3%), stabil betegség - 4 eset (9,5%) és progrediáló betegség - 2 eset (4,8%).

4. Megbeszélés

A modern képalkotó eljárások két szempontból is kitüntetett szereppel bírnak a korszerű radioonkológiában: javítják a célvolumen-meghatározás pontosságát, valamint hozzájárulnak a hatékonyabb rizikószerv-védelemhez. A dolgozat mindkét területet részletesen vizsgálja, külön hangsúlyt fektetve az MRI alkalmazására az OAR-védelem és adaptív sugárterápia területén, továbbá a prosztatatarák kezelésében alkalmazott PSMA-alapú képalkotásra.

A dolgozat első részében pontosabb rizikószerv meghatározást lehetővé tevő módszerek kerültek vizsgálatra.

A rizikószervek precíz kontúrozása a biztonságos és hatékony sugárkezelés egyik sarokköve, különösen olyan összetett anatómiai területeken, mint a fej-nyaki régió. Eredményeink alapján a T2-súlyozott MRI-szekvenciák lényegesen jobb láthatóságot biztosítanak az OAR-ok tekintetében a komputertomográfiához, vagy T1-súlyozott MRI-hez képest. Az MRI-alapú

tervezés számos daganattípusban - például központi idegrendszeri, méhnyak-, prosztatata-és fej-nyaki tumorokban - már bevett eszköz, és hosszú távon akár teljesen felválthatja a CT-alapú tervezést. Ugyanakkor a kizárólag MRI-re épülő munkafolyamatokhoz szintetikus CT előállítás szükséges a pontos dózisszámítás érdekében, amelynek megvalósíthatóságát több kutatás is igazolta.

Az előnyök teljes kihasználásához elengedhetetlenek a szabványosított kontúrozási irányelvek és a konszenzuson alapuló protokollok, melyek nélkül az interobszerver variabilitás alááshatja az MRI-alapú delineáció hasznait. Mivel egyre több klinikai vizsgálat alkalmaz MRI-alapú RT-tervezést, javasolt az irányelvek rendszeres frissítése többintézetes együttműködések keretében. Fontos hangsúlyozni, hogy a kontúrozási stratégiákat mindig a klinikai kontextushoz kell igazítani, figyelembe véve a betegség stádiumát, a tumor kiterjedését és a terápia gyógyító vagy palliatív célját.

A mesterséges intelligencia integrációja az OAR-kontúrozásba forradalmi előrelépést hozott. A konvolúciós neurális hálózatok teljesítménye egyes vizsgálatokban már emberi szakértőkével vetekszik, még oly komplex anatómiai tésekben is, mint a fej-nyaki régió. Az MI lehetőséget kínál a kontúrozási munka tehermentesítésére, az interobserver variabilitás minimalizálására és a standardizálás elősegítésére, ezzel növelve a reprodukálhatóságot és a sugártervezési folyamat hatékonyságát.

A dolgozat egyik fő hipotézise szerint az MRI-alapú adaptív sugárterápia kedvezően befolyásolja a glioblastomás betegek túlélését, illetve bizonyos MRI-jellemzők prognosztikai markerként funkcionálnak. A fellelhető szakirodalom alapján vizsgálatunk a témakörben az egyik legnagyobb betegpopulációt elemezte.

A glioblastoma kezelésében alkalmazott adaptív RT sorozatos MRI-vizsgálatokra támaszkodik a dinamikus anatómiai változások - például a rezekciós üreg zsugorodása vagy a tumorprogresszió - nyomon követéséhez, lehetővé téve a tervezési céltérfogat valós idejű módosításait. Ezzel a módszerrel a biztonsági margók anélkül szűkíthetők, hogy veszélyeztetnénk a tumor megfelelő ellátottságát, miközben az ép agyszövet dózisterhelése csökken. Az így elért túlélési eredmények összevethetők vagy jobbak, mint a szakirodalomi adatok, ami alátámasztja a módszer klinikai biztonságosságát és hatékonyságát.

Az interim MR-felvételeken megfigyelt morfológiai eltérések - mint a kontrasztanyag-halmozás és kamrakompresszió fokozódása, valamint a tumorvolumen növekedése, vagy stagnálása - kedvezőtlen prognózissal társultak. Ezen jelek korai felismerése szorosabb

követést, vagy akár már a sugárkezelés alatti terápiás beavatkozást tehet indokolttá, javítva ezáltal a betegellátás hatékonyságát.

A vizsgálat korlátai közé tartozik az egyintézetes, retrospektív jelleg, a kontrollcsoport hiánya, valamint a relatíve alacsony betegszámból fakadó inszenzibilitás a finom hatásokra. Mindezek ellenére adataink alátámasztják az MRI-vezérelt adaptív sugárterápia létjogosultságát és hatékony alkalmazhatóságát glioblastoma esetén. A megállapítások validálására prospektív, multicentrikus vizsgálatok szükségesek.

A dolgozat záró fejezete a PSMA-alapú molekuláris képalkotás (SPECT/CT és PET/CT) szerepét vizsgálta oligometasztatikus vagy lokálisan recidiváló prosztaták sztereotaktikus sugárkezelésében. Eredményeink megerősítették, hogy a PSMA-alapú képalkotás már igen alacsony PSA-szinteknél képes detektálni azon tumormanifesztációkat, amelyek sok esetben anatómiai képalkotó módszerek számára ekkor még láthatatlanok. Ez a korai felismerés lehetővé teszi a pontos kezeléstervezést és a személyre szabott, metasztázis-célzott terápiát.

A vizsgálat 363 PSMA-alapú képalkotó vizsgálatot elemzett, amelyek körülbelül 20%-át használtuk fel besugárzás tervezéshez. A volumetrikus összehasonlítások kimutatták, hogy a hagyományos modalitásokkal meghatározott céltérfogatok gyakran nagyobbak, mint a PSMA-képalkotás alapján definiált biológiai céltérfogatok. Ez arra utal, hogy a hagyományos képalkotó módszerek hajlamosak a céltérfogat túlbecslésére, és hangsúlyozza a multimodális képalkotás integrációjának fontosságát a pontos dózisleadás érdekében.

A PSMA-PET/CT mára elsődleges eszközzé vált a biokémiai relapszus háttérében álló dagantkiújulás lokalizálásában és a PSMA-célzott radioligand-terápia tervezésében, míg a SPECT/CT költséghatékony alternatívaként alkalmazható. Összehasonlító vizsgálatok kimutatták, hogy a ^{99m}Tc -PSMA SPECT/CT diagnosztikai pontossága összevethető a ^{68}Ga -PSMA PET/CT-vel bizonyos betegcsoportokban, ami elősegíti a molekuláris képalkotás szélesebb körű elérhetőségét a prosztaták kezelésében. A PSMA-teranosztika, melynek kiemelkedő példája a ^{177}Lu -PSMA-617, paradigmaváltást képvisel a prosztaták terápiájában azáltal, hogy ötvözi a diagnosztikus képalkotást és a célzott radionuklid-terápiát. Friss, III. fázisú klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a PSMA-vezérelt kezelés javítja a progressziómentes és teljes túlélést előrehaladott, metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatákban, anélkül, hogy rontaná az életminőséget.

5. Következtetések

A kutatás eredményei igazolják, hogy a modern képalkotó módszerek jelentősen növelik a sugárterápia pontosságát és személyre szabhatóságát. Az MRI-alapú kontúrozás javítja az OAR-meghatározást komplex anatómiai területeken, míg a glioblastoma kezelésében alkalmazott MRI-vezérelt adaptív tervezés lehetővé teszi a dinamikus dózisbeállítást, így kímélve az egészséges szöveteket a tumor kontrolljának veszélyeztetése nélkül. Az interim MRI-felvételeken azonosított prognosztikai biomarkerek tovább finomítják a rizikóstratifikációt és az utánkövetési stratégiákat.

A PSMA-célzott képalkotás lehetővé teszi a prosztatatarák korai metasztatikus vagy lokális kiújulásának felismerését, támogatva az SBRT-célzást és az egyénre szabott, metasztázis-orientált kezelést. Mind a PET-, mind a SPECT-alapú PSMA-képalkotás hatékonynak bizonyult a kezeléstervezésben, a SPECT/CT pedig szélesebb körben hozzáférhető alternatívát kínál. A PSMA-teranosztika a molekuláris képalkotás és a célzott terápia integrációját valósítja meg, és a precíziós onkológia irányába mutat a prosztatatarák kezelésében.

Összességében a dolgozat rávilágít a fejlett képalkotási technológiák sugárterápiában betöltött átalakító szerepére. Bár a retrospektív vizsgálatok meggyőző bizonyítékokat szolgáltatnak klinikai hasznosságukról, a széles körű bevezetéshez nagyszabású, prospektív és multicentrikus vizsgálatok szükségesek. A képalkotás és az MI-alapú automatizálás gyors fejlődése a sugárterápia egyre pontosabbá, adaptívabbá és betegközpontúbbá válását vetíti előre.

6. Új tudományos eredmények

MRI és MI integrációja a fej-nyaki sugárterápia OAR-kontúrozásának fejlesztésére

A kutatás kimutatta, hogy a T2-súlyozott MRI-szekvenciák jelentősen javítják az anatómiai láthatóságot a fej-nyaki régióban. A strukturális határok pontos meghatározása és standardizálása elősegíti a veszélyeztetett szervek precízebb körberajzolását. Emellett a konvolúciós neurális hálózatok alkalmazása lehetővé teszi az OAR-kontúrozás automatizálását és standardizálását, csökkentve az interobserver variabilitást és a kontúrozási időt, miközben fenntartja a pontosságot.

MRI-vezérelt adaptív sugárterápia biztonságossága és hatékonysága glioblastoma kezelésében

A vizsgálat megerősítette, hogy az MRI-alapú céltérfogat-adaptáció és a csökkentett biztonsági margók alkalmazása a glioblastoma kemoradioterápiája során biztonságos és klinikailag megvalósítható stratégia. Ez a módszer javítja a dózis-konformitást a dinamikusan változó tumor térfogathoz, miközben kíméli az egészséges agyszövetet, így növelve a terápiás indexet.

Prognosztikai MRI-biomarkerek azonosítása a glioblastoma radiokemoterápiája során

A kezelés közepén végzett interim MRI-felvételek specifikus morfológiai eltéréseket – kamrakompressziót, fokozott kontraszthalmozást és korlátozott tumorcsökkenést – azonosítottak a rosszabb klinikai kimenetel előrejelzőiként. Ezek a radiológiai rizikómarkerek segíthetnek a terápia korai intenzifikálásában vagy a szorosabb utánkövetési stratégiák kialakításában.

PSMA-alapú molekuláris képalkotás klinikai haszna prosztatarák lokális recidívájának és oligometasztázisainak sztereotaktikus testsugárterápiájában

A dolgozat igazolta, hogy a PSMA PET/CT és SPECT képalkotás nagy érzékenységgel detektálja a prosztatarák biokémiai relapszusát és oligometasztatikus progresszióját, felülmúlva a hagyományos képalkotási módszereket. Ez lehetővé teszi a pontos céltérfogat-meghatározást és a limitált áttétek korai, stereotaxiás besugárzását.

Standardizált képalkotási és kontúrozási protokollok kidolgozása a modern sugárterápiában

A dolgozat hozzájárult a képalkotáson alapuló, standardizált protokollok kidolgozásához az OAR- és céltérfogat-meghatározás, valamint a kezelés közbeni dinamikus utánkövetés területén. A szakértői konszenzus és többintézetes adatok által támogatott protokollok megalapozzák a harmonizált sugártervezési gyakorlatot, növelik a pontosságot, és elősegítik a multicentrikus vizsgálatokban való összehasonlíthatóságot.