



Praca poglądowa/Review paper

Najnowsze osiągnięcia w radioterapii adaptacyjnej MRgRT w świetle doniesień zaprezentowanych podczas konferencji ESTRO 37

Urszula Sobocka-Kurdyk¹

¹ Zakład Radioterapii III, Wielkopolskie Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Kaliszu

Streszczenie

Celem niniejszej pracy było omówienie najnowszych doniesień o radioterapii adaptacyjnej na podstawie prezentacji ustnych oraz plakatu zaprezentowanych podczas 37. konferencji Europejskiego Towarzystwa Radioterapii i Onkologii - ESTRO (ang. *European Society for Radiation and Oncology*).

Abstract

The aim of this paper was to highlight the new developments in adaptive radiotherapy. The described issues were based on selected reports presented during ESTRO 37 conference in Barcelona.

Słowa kluczowe: radioterapia adaptacyjna; rezonans magnetyczny; MR LINAC; IGRT; MR-only workflow

Key words: adaptive radiotherapy; magnetic resonance; MR-RT hybrid ; IGRT; MR-only workflow

Wstęp

Możliwość zastosowania obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging; MRI*) w radioterapii adaptacyjnej było jednym z najczęstszych zagadnień omawianych w trakcie konferencji ESTRO 37 zarówno podczas wystąpień ustnych, jak i sesji plakatu. Coraz częściej mówi się o systemie radioterapii prowadzonej wyłącznie w oparciu o obrazowanie MR (ang. *MR-only RT*), z uwagi na możliwość otrzymania lepszego rozróżnienia tkanek miękkich w porównaniu z tomografią komputerową (ang. *Computed Tomography; CT*) [1, 2].

Adres do korespondencji

Urszula Sobocka-Kurdyk

Zakład Radioterapii III,

Wielkopolskie Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Kaliszu

Telefon. +48 62 3322 549

e-mail: urszula.sobocka-kurdyk@wco.pl

Wyeliminowanie z procesu radioterapii tomografii komputerowej i wprowadzenie hybrydy MR-RT (połączenie akceleratora liniowego z rezonansem magnetycznym) umożliwia codzienną kontrolę ułożenia pacjenta bez deponowania dodatkowej dawki promieniowania jonizującego, a także adaptację planu leczenia na podstawie obrazów MR [2]. Należy jednak mieć na uwadze ograniczenia i wymagania, jakie niesie ze sobą zastosowanie takiej metody:

- możliwość pojawienia się geometrycznych zniekształceń obrazu, które mogą powstawać z niejednorodności stałego pola magnetycznego, a także nieliniowości gradientów,
- konieczność wprowadzenia cewek nadawczo-odbiorczych, które zagwarantują pozycję terapeutyczną pacjenta,
- brak informacji o gęstości elektronowej, która niezbędna jest do kalkulacji rozkładu dawki promieniowania jonizującego w napromienianej objętości [1, 2, 3, 4].

Jednym z głównych wyzwań związanych z prowadzeniem radioterapii adaptacyjnej w oparciu o obrazowanie MR (ang. *adaptive MR Guided Radiotherapy; adaptive MRgRT*) jest utworzenie tzw. syntetycznych CT (sCT), czyli wygenerowanie map gęstości elektronowych na podstawie danych uzyskanych z obrazowania MRI [1, 3]. Cały schemat postępowania w radioterapii adaptacyjnej MRgRT możemy podzielić na etapy:

- Akwizycja obrazów MRI
- Wygenerowanie sCT
- Wyznaczenie objętości napromienianej i narządów krytycznych
- Wygenerowanie planu leczenia
- Zatwierdzenie planu leczenia
- Kontrola jakości planu leczenia [3].

Generacja syntetycznego CT

Główny problem podczas generowania sCT na podstawie obrazów MR wynika z uzyskiwania podobnego natężenia sygnału MR tkanek o różnych gęstościach (np. płuca i kości). Związane jest to z fizyczną podstawą obrazowania za pomocą MR, która koreluje z gęstością protonową tkanek i relaksacją magnetyczną [1, 5]. Poniżej zostały opisane trzy główne metody generowania sCT.

- (a) Metoda bazująca na wokselu (ang. *volumetric picture element; voxel*) wykorzystuje przede wszystkim informacje o intensywności wokseli w obrazach MR, aby przypisać im gęstość elektronową. Metoda ta nie uwzględnia jednak informacji o ich położeniu. Zwykle podejście bazujące na wokselu wykorzystuje się podczas tzw. uczenia maszynowego (ang. *machine learning*) do utworzenia algorytmu. Przygotowany optymalny model jest w tym wypadku stosowany na pozostałych danych MRI w celu przewidywania i przypisywania gęstości elektronowej [1, 3].
- (b) Metoda bazująca na atlasach anatomicznych polega na dopasowaniu położenia wokseli MRI pacjenta do odpowiedniej lokalizacji we wcześniej utworzonym atlasie. Dla danego pacjenta zostaje wykonane obrazowanie zarówno metodą CT, jak i MRI, które są ze sobą następnie porównywane. Atlas zawiera znaną korelację pomiędzy woksalami MRI a np. typem tkanki i gęstością elektronową [1, 3, 4].
- (c) Metoda bazująca na gęstości objętościowej (ang. *bulk density assignment*) wykorzystuje dokładną segmentację struktur kostnych i tkanki miękkiej. Polega na akwizycji wielu obrazów, różniących się między sobą zastosowanymi sekwencjami MR. W poszczególnych przedziałach (kości i tkanek miękkich) korelacja między natężeniami sygnału MR i gęstością elektronową jest znacznie lepsza. W rezultacie woksalam można przypisać wartości gęstości w oparciu o ich intensywność. Syntetyczne CT w tej metodzie otrzymuje się w dwóch etapach. Początkowo zawartość obrazu MR dzieli się na pięć klas (powietrze, tkankę tłuszczową, tkankę dobrze uwodnioną, istotę gąbczastą kości i istotę zbitą kości). Następnie do każdego woksela przypisuje się wartość gęstości elektronowej w oparciu o wartości tablicowe [3, 5].

Wyznaczenie konturów

Obrazowanie MRI, przed zastosowaniem hybryd MR-RT, było wykorzystywane głównie jako pomocnicze do wyznaczenia objętości napromienianej na skanach CT po wcześniejszej fuzji obrazów. Obecnie systemy pracujące w oparciu o MR-only RT umożliwiają skanowanie pacjenta bezpośrednio przed lub w trakcie leczenia i dostosowanie planu zgodnie ze zaktualizowanymi informacjami na temat anatomii pacjenta dla tej samej frakcji leczenia [6]. Do wyznaczenia nowych konturów targetu i narządów krytycznych na skanach MR możemy wybrać poniższe możliwości:

- automatyczną segmentację na obrazach MR w oparciu o atlasy
- ręczne wyznaczenie konturów na obrazach MR
- przeniesienie konturów po wykonaniu fuzji krzywoliniowej pomiędzy skanami MR (zarejestrowanymi przed frakcją napromieniania) a obrazowaniem referencyjnym [3].

Plan leczenia

Kalkulację rozkładu dawki podczas adaptacji planu leczenia w radioterapii MRgRT można wykonać w oparciu o:

- pełną optymalizację na podstawie nowych skanów MR i wyznaczonych konturów
- optymalizację z zachowaniem gradientu dawki w bliskim otoczeniu od PTV (uwzględniony zostaje kontur tylko PTV)
- optymalizację z uwzględnieniem konturów narządów krytycznych znajdujących się w pewnej odległości od PTV [3].

Dostępna aparatura

Obecnie dostępne urządzenia będące hybrydą MR-RT oferowane są między innymi przez firmy ViewRay (MRIdian-Linac) czy też Elekta (Unity). Każdy z systemów stanowi połączenie wysokoenergetycznego akceleratora liniowego ze skanerem MR.

Aparat MRIdian-Linac wyposażony jest w dzielony magnes nadprzewodzący 0,35 T. Taka konstrukcja zmniejsza interakcję między akceleratorem liniowym a polem magnetycznym MR, przez co nie powoduje zniekształceń obrazu, ani nie zaburza dawki podczas radioterapii. Średnica okola wynosząca 70 cm umożliwia realizację procedury radioterapii nawet wśród pacjentów otyłych. Dodatkowo wysokoenergetyczna wiązka promieniowania fotonowego, generowanego w akceleratorze, kształtowana jest przez podwójny stos kolimatora wielolistkowego (*ang. Multi Leaf Collimator, MLC*). Taki układ kolimatora ma na celu zredukowanie obszaru półcienia wiązki, a przez to może mieć szczególne znaczenie w radioterapii stereotaktycznej. MRIdian wyposażone zostało w oprogramowanie SmartADAPT, dzięki któremu możliwa staje się adaptacja planu leczenia w oparciu o bieżącą pozycję guza, jak i narządów krytycznych, na podstawie otrzymanych skanów MR. Ponadto rozwiązanie SmartTARGET umożliwia wizualizację i śledzenie krawędzi guza, kontrolując realizację procesu napromieniania [7-9].

W aparacie Unity, opracowanym przez firmę Elekta, zastosowano skaner MRI o średnicy okola 70cm i indukcji pola magnetycznego 1,5 T (dostarczony przez partnera – firmę Philips), który zapewnia wysokiej jakości obrazy MR. Akcelerator liniowy wyposażony został w układ kolimujący wiązkę złożony ze 160 listków MLC. Zaprojektowane oprogramowanie w połączeniu z aparatem Unity umożliwia spersonalizowaną adaptację planów leczenia, w oparciu o wizualizację w czasie rzeczywistym położenia i kształtu guza. Leczenie pierwszego pacjenta z wykorzystaniem aparatu Unity odbyło się 19 maja 2017 roku w Uniwersyteckim Centrum Medycznym w Utechcie [10-11].

Badania naukowe

Obecnie prowadzonych jest wiele badań naukowych z klinicznym wykorzystaniem hybrydy MR-RT. Podczas konferencji ESTRO 37 zostały zaprezentowane m.in. badania porównawcze planów leczenia wygenerowanych na podstawie tradycyjnego obrazowania CT z planami utworzonymi na bazie sCT.

Dane przedstawione w publikacji Wang *et al.* zostały zebrane dla grupy 11 pacjentów leczonych z powodu raka jelita grubego. W celu wygenerowania sCT z obrazów MR (sekwencja Dixon) połączono metodę atlasów anatomicznych i przypisania gęstości objętościowej. Zarówno w przypadku techniki 3D-CRT, jak i VMAT, plany leczenia utworzone w oparciu o sCT były równoważne z planami wygenerowanymi na konwencjonalnym CT (po uwzględnieniu tej samej liczby jednostek monitorowych). Średnia dozymetryczna różnica między utworzonymi planami była mniejsza niż 0,4% [12]. Należy jednak pamiętać, iż porównanie zostało przeprowadzone dla niewielkiej ilości planów leczenia.

Dzięki możliwości obrazowania w czasie rzeczywistym i śledzenia zmian położenia guza w trakcie seansu radioterapii hybryda MR-RT, co może w przyszłości zostać wykorzystana do realizacji leczenia w oparciu o bramkowanie oddechowe. Rezultaty napromieniania czterech pacjentów z przerzutami do kości kręgosłupa w oparciu o obrazowanie MR w czasie rzeczywistym na aparacie Unity (Elekta) przedstawiono w pracy Raaymakers B. W. et al. Dokładność dozymetryczną planów leczenia (rozkłady dawek obliczone na podstawie sCT) oceniano na podstawie pomiarów za pomocą komory jonizacyjnej w specjalnym fantomie, a także filmów radiochromowych. Z przedstawionych danych wynika, iż odchylenia od zaplanowanej dawki wahają się od 0,0% do 1,7% (w izocentrum). Podczas napromieniania stabilność pacjenta była monitorowana poprzez uzyskiwanie obrazów MR co 7 sekund, jednak nie zauważono zmian położenia objętości napromienianej, a jedynie drobne przesunięcia pozycji otaczających struktur. Całkowity czas potrzebny na realizację procedury, od momentu rozpoczęcia obrazowania pacjenta, poprzez adaptację planu leczenia i proces napromieniania, wynosił średnio 41 minut [13].

Podsumowanie

Podczas konferencji ESTRO 37 przedstawiono możliwości klinicznego wykorzystania MRI do adaptacji planów leczenia w radioterapii. W trakcie głównych sesji podkreślano, iż wprowadzenie hybrydy MR-RT pozwala na wysoką jakość obrazowania targetu i lepsze spersonalizowanie opieki nad pacjentami podczas każdorazowego seansu leczenia. Mimo oczywistych korzyści płynących z wprowadzenia MRgRT to całkowite wykluczenie CT i zastosowanie systemu MR-only RT niesie ze sobą pewne ryzyko. Jest ono związane przede wszystkim z poprawnością wyznaczenia gęstości elektronowych w oparciu o obrazowanie MR. Ponadto zaprezentowane wyniki badań zostały przeanalizowane dla prób o małej liczebności.

Finansowanie/ Financial suport

Artykuł został sfinansowany z grantu Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu, nr 10/2018(188); 20/03/2018/ORK/WCO/013. / This work was supported by the Greater Poland Cancer Centre, grant no. 10/2018(188); 20/03/2018/ORK/WCO/013.

Piśmiennictwo / References

- [1] Edmund J.M., Nyhom T., *A review of substitute CT generation for MRI-only radiation therapy*, Radiation Oncology 2017; 12 (1): 12-28
- [2] Palacios M., *In room MR imaging, session - New developments in online adaptive MRgRT*, materiały zjazdowe konferencji ESTRO 37, Barcelona, 20 - 24.04.2018
- [3] Nill S., Oelfke U., *Daily replanning strategies, session - New developments in online adaptive MRgRT*, materiały zjazdowe konferencji ESTRO 37, Barcelona, 20 - 24.04.2018
- [4] Skórska M., *Nowe technologie wykorzystywane w procesie teleradioterapii w świetle doniesień zaprezentowanych podczas konferencji ASTRO 57 w San Antonio*, Zeszyty Naukowe WCO, Letters in Oncology Science 2016; 13(1):24-29
- [5] Köhler M., Vaara T., Groote M. V., Hoogeveen R., Kemppainen R., Renisch S., *MR-only simulation for radiotherapy planning*, Philips White Paper 2015
- [6] Kieselmann J. P., Kamerling C. P., Burgos N., Menten M. J., Fuller C. D., Nill S et al., *Geometric and dosimetric evaluations of atlas-based segmentation methods of MR images in the head and neck*

- region, Phys. Med. Biol. 2018; 63 145007
- [7] <https://viewray.com/discover-mrldian/> (dostęp z dnia 12.03.2019)
- [8] Yang Y., *MRI on a MR Guided RT System*, materiały zjazdowe konferencji ESTRO 37, Barcelona, 20 - 24.04.2018 <https://viewray.com/clinical-spotlight/scientific-presentations/> (dostęp z dnia 13.03.2019)
- [9] Debus J., *Installation and Clinical Commissioning of a MR Linac*, materiały zjazdowe konferencji ESTRO 37, Barcelona, 20 - 24.04.2018 <https://viewray.com/clinical-spotlight/scientific-presentations/> (dostęp z dnia 13.03.2019)
- [10] <https://www.elekta.com/unity/> (dostęp z dnia 12.03.2019)
- [11] Matulewicz Ł., *Elekta Unity – integracja przyspieszacza liniowego ze skanerem MR 1,5T*, Inżynier i Fizyk Medyczny 2017; 6: 130-132.
- [12] Wang H., Du K, Qu J, Chandarana H., Das I. J., *Dosimetric evaluation of magnetic resonance-generated synthetic CT for radiation treatment of rectal cancer*, PLoS ONE 2018, 13(1).
- [13] Raaymakers B. W., Jürgenliemk-Schulz I. M. , Bol G. H. , Glitzner M. et al., *First patients treated with a 1.5 T MRILinac: clinical proof of concept of a high-precision, high-field MRI guided radiotherapy treatment*. Phys. Med. Biol. 2017; 62: 41–50.