

MTA Doktora Pályázat

**DÓZIS ÉS VOLUMEN SPECIFIKÁCIÓ JELENTŐSÉGE
A BRACHYTERÁPIA ELTÉRŐ TECHNIKÁIBAN**
(SAJÁT EREDMÉNYEINK A MÉHNYAK, VÉGBÉL, EMLŐRÁK
BRACHYTERÁPIÁBAN)

Dr. Mayer Árpád

Budapest, 2009.

Tartalomjegyzék

	Rövidítések	4. oldal
1.	Bevezetés	5. oldal
1.1.	Volumen specifikáció – brachyterápiás célterület	6. oldal
1.1.1	Gros Tumor Volume (GTV)	6. oldal
1.1.2	Clinical Target Volume (CTV)	6. oldal
1.1.3	Planning Target Volume (PTV)	6. oldal
1.2	Brachyterápia dózisteljesítménye	11. oldal
1.3.	Brachyterápia sugárbiológiai alapon	11. oldal
1.4.	Magasaktivitású brachyterápia jellemzői	14. oldal
2.	Témaválasztás oka	16. oldal
3.	Preoperatív üregi HDR-AL brachyterápia a korai stádiumú méhnyak rák (FIGO ST.IA2, IB1 B2) kezelésében. Saját terápiás protokoll.	20. oldal
3.1.	Megbeszélés	27. oldal
4.	Primér (definitív) HDR-AL brachyterápia/megavoltterápia a lokálisan előrehaladott méhnyak rák (FIGO St.IIA/B-IIIB) kezelésében. Saját terápiás protokoll	33. oldal
4.1.	Lokális kontroll és progressziómentesség a stádium függvényében	35. oldal
4.2.	Lokális kontroll és progressziómentesség a kezelési forma függvényében	35. oldal
4.3.	Sugárkezelés eredményessége a parametrium érintettség függvényében	36. oldal
4.4.	Onkológiai eredményesség/mellékhatások vizsgálata sugárbiológiai alapokon	37. oldal
4.5.	Végbél és húgyhólyag sugaras mellékhatása	38. oldal
4.6.	Megbeszélés	40. oldal
4.6.1.	Onkológiai eredményesség vizsgálata sugárbiológiai alapon	42. oldal
4.6.2.	Összkezelési idő (overall treatment time: OTT) szerepe	43. oldal
4.6.3.	HDR-AL brachyterápiás dózisok és brachyterápia/megavoltterápia közötti idő	44. oldal

4.6.4. Lokális kontroll és progressziómentesség a stádium függvényében	45. oldal
4.6.5. Lokális kontroll és progressziómentesség a kezelési forma függvényében	45. oldal
4.6.6 Sugárkezelés eredményessége a parametrium érintettség függvényében	45. oldal
4.6.7. Sugárkezelések mellékhatásainak vizsgálata sugárbiológiai alapon	46. oldal
 5. Perioperatív HDR-AL brachyterápia (combined operative and radiotherapeutic treatment: CORT) a sugarasan és/vagy műtétielőkezelt méhnyak rák medencefali és emlőrák mellkasfali recidíva kezelésében	 49. oldal
5.1. CORT lehetősége a méhnyak rák medencefali recidíva ellátásában	50. oldal
5.1.1. Megbeszélés	55. oldal
5.2. CORT lehetősége a mellrák mellkasfali recidíva ellátásában	57. oldal
5.2.1. Megbeszélés	59. oldal
 6. Korai stádiumú emlőrákban szervmegtartó műtétet követő megavoltterápiát kiegészítő szövetközi HDR-AL boost brachyterápia és egyedüli szövetközi MDR manualis brachyterápia	 61. oldal
6.1. Emlőmegtartó műtétet követő megavoltterápiát kiegészítő szövetközi HDR-AL dóziskiemelő (boost) brachyterápia	61. oldal
6.1.1. Kezelési protokoll	62. oldal
6.1.2. Lokális státuszra vonatkozó eredményesség és a lokálrecidívák kialakulását befolyásoló paraméterek	64. oldal
6.1.3. CTV a HDR-AL boost kezelésben	68. oldal
6.1.4. Sugaras mellékhatások vizsgálata sugárbiológiai alapon	69. oldal
6.1.5. Megbeszélés	69. oldal
6.2. Egyedüli intersticiális MDR brachyterápia emlőmegtartó műtét után	76. oldal
6.2.1. Megbeszélés	81. oldal
 7. HDR-AL brachyterápia/megavoltterápia a végbél középső és alsóharmadi korai stádiumú (Dukes B1) karcinómában Saját terápiás protokoll.	 83. oldal
7.1. Onkológiai eredmények/sugaras károsodás	85. oldal
7.2. Megbeszélés	86. oldal

8. Új megállapítások	90. oldal
9. Köszönetnyilvánítás	92. oldal
Az értekezés alapját képező saját közlemények jegyzéke (sorrend a megjelenés idejében)	93. oldal
Az értekezésben idézett egyéb közlemények jegyzéke (alfabetikus sorrendben)	96. oldal
Az értekezés témájában tartott fontosabb nemzetközi kongresszusi előadások, impaktfaktoros összefoglalók	109. oldal

RÖVIDÍTÉSEK

AL	= after-loading
ABS	= American Brachytherapy Society
APBI	= accelerated partial breast irradiation
BED	= biológiaiag effektív dózis
BT	= brachytherapy
CC	= karcinoma
CI	= konfidencia intervallum
CORT	= combined operative and radiotherapeutic treatment
CTV	= clinical target volume
D	= dimenzió
DRR	= digitally reconstructed radiograph
DVH	= dózis-volumen hisztogram
EORTC	= European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPID	= electronic portal imaging devices
ETT-TUKEB	= Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos Kutatásetikai Bizottság
FDG-PET	= 18 fluoro-deoxi-D-glucose-positron emission tomography
FOK	= Fővárosi Onkoradiológiai Központ
ERT	= external radiotherapy
GTV	= gross tumor volume
HDR	= high-dose-rate
ICRU	= International Commission on Radiation Units and Measurement
IMRT	= intenzitás modulált sugárterápia
LENT	= late effect on normal tissues
LC	= lokális kontrol
LDR	= low-dose-rate
LQ	= linear-quadratic
MBq	= mega Bequerel
MRI	= magnetic resonance imaging
Mtsai	= munkatársai
OR	= Odds ratio
OTT	= overall treatment time
PET	= positron emission tomography
PFS	= progressziómentes túlélés
PTV	= planning target volume
QC	= quality control
RT	= radioterápia
RTOG	= Radiation Therapy Oncology Group
SOMA	= subjective-objective-management-analytic
UH	= ultrahang

1. Bevezetés

Az alacsony dózisteljesítményű brachyterápia eredményeit a Fővárosi Onkoradiológiai Központban (FOK) az 1930-as évek eleje óta Kisfaludy, Vándor, Kuhn, majd később Németh és Mayer munkáiból ismerhettük meg. Az Intézet 75 éves fennállása alkalmából írt összegző értékelésben többek között erről is beszámoltam, mely részben magyarázza klinikusi érdeklődésemet, egyidejűleg megemlékezve az elődökről, megjelölve a jelenlegi aktivitást is (35,36). A magyarországi brachytherápia története tulajdonképpen az intézményben folyó klinikai munka alapján is követhető, hiszen több módszer Magyarországon itt került először bevezetésre. A brachyterápia új generációját jelentő magas aktivitású formát (HDR-AL brachyterápia) 1989-ben Magyarországon elsőként itt kezdtük alkalmazni döntően méhnyak, méhtest, későbbiekben emlőrákok kezelésében (7,8,11). Rövid időn belül már lehetőségünk volt ezekben a lokalizációkban összehasonlítást végezni az LDR brachyterápiás formával az onkológiai eredményesség alapján, később a sugaras mellékhatások felmérésére is. Kellő klinikai gyakorlat birtokában az indikációs kört bővítettük nyelőcső, külső hallójárat, orr-garat, hörgő, végbél rákok valamint agytumörök kezelésére is (7,9,10,14,17,18,19,21,23,28).

Doktori munkám tárgya részben ezért az általunk alkalmazott brachyterápia eltérő formáinak bemutatása, sugárbiológiai alapokon is magyarázatot adni a terápiás válasza és a sugaras mellékhatásokra. A klinikai gyakorlatban Magyarországon jelenleg már nem használt manuális alacsony aktivitású (LDR) brachyterápiát a magas aktivitású (HDR) formával mindenekelőtt a méhnyakrákok preoperatív sugárkezelésében tudtam összehasonlítani, több nemzetközi közlemény segítségével is (50,60,125). A külföldi gyakorlatban – szemben a magyarországgal - sugárbiológiai okok és nem kevésbé a klinikai eredményesség és hagyomány miatt az alacsony aktivitású brachyterápia változatlanul a klinikai gyakorlat része maradt.

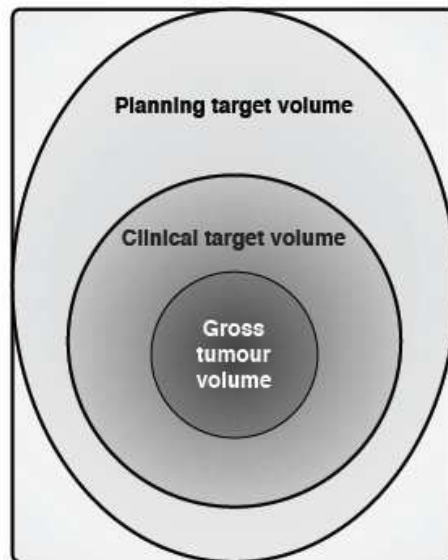
A témaválasztás aktualitását bizonyítja, hogy a korábbi dominánsan empirikus alapú LDR brachyterápia klinikai eredményességét több daganatlokalizációban a racionálisabb alapú HDR brachyterápiával is összehasonlítani tudtam és az eredményeket LQ modell segítségével BED értékek alapján is kiértékeltem.

A bevezetés részeként a címben szereplő fogalmakat a jobb megértés céljából röviden ismertetem.

1.1 Volumen specifikáció – brachyterápia célterülete

Brachyterápiának is, mint a sugárterápia egyik formájának hatását többek között a besugározni kívánt célterület nagysága és formája határozza meg. Különböző daganat lokalizációkban a nemzetközi szervezet (International Commission on Radiation Units: ICRU) „szerv specifikus dózisként” ajánlásokat fogalmaz meg (92,93). A brachyterápia célterületére az angol szaknyelv a „volumen specification” kifejezést használja, mely Magyarországon is elfogadott (92,93,158).

A sugárterápiában általában használatos térfogatok „volumenek” specifikációját a könnyebb megértés céljából röviden összefoglalom (1. ábra).



1. ábra Az ICRU által definiált, a besugárzástervezés során használt három leggyakoribb céltérfogat: gross tumor volume (makroszkópos daganattérfogat), clinical target volume (klinikai céltérfogat), planning target volume (tervezési céltérfogat)

1.1.1 Gross tumor volume (GTV) a képalkotó diagnosztika (ultrahang: UH, computer-tomográfia: CT, mágneses rezonancia: MRI) segítségével határozható meg, mely a malignus tumor loko-régiális kiterjedését mutatja, ezen belül célszerű a lokális GTV-t és a régiális GTV-t megkülönböztetni. **A kuratív brachyterápia a lokális GTV**

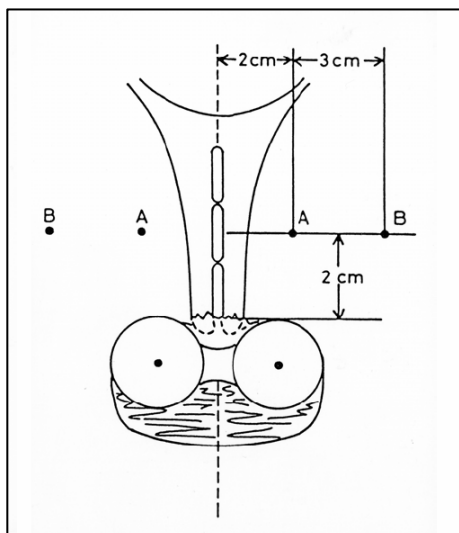
kezelésében, ugyanakkor a magas energiájú perkután sugárkezelés (megavoltterápia) a regionális GTV kezelésében hatásos.

1.1.2 **Clinical target volume (CTV)** a malignus tumor szubklinikai terjedését is magába foglalja, melyet a megavoltterápia tervezésénél veszünk figyelembe. A brachyterápiás eszköz (applikátor) pontos geometriai lokalizációjával (esetleg szimulációjával) ugyanakkor választ kaphatunk, hogy brachyterápiával a CTV-n belül mekkora volumen besugárzása lehetséges (44). **Korai stádiumú méhnyak és méhtest rákokban a GTV megfelel a CTV-nek**, így a preoperatív brachyterápia hatásos gyógymód lehet. Ugyanakkor emlőmegtartó műtéteket követő homogén megavoltterápia után a brachyterápia a lokális GTV (mely megfelelhet a CTV-nek is) dóziskiemelésére hasznos (158).

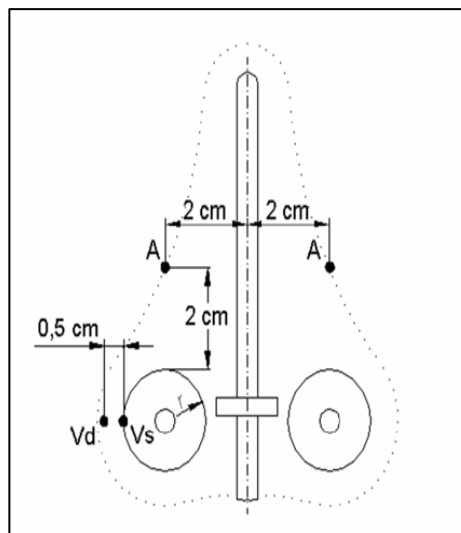
1.1.3 **Planning target volume (PTV)** ideális esetben megfelel a CTV-nek, legtöbbször azonban bizonyos nagyságú biztonsági zóna veszi körül a CTV-t, mely a szervek, illetve a beteg elmozdulása, és a legkisebb beállítási pontatlanság miatt is szükséges. A besugárzásra kijelölt volumen és a ténylegesen besugárzásra került volumen viszonyát a „dose volume histogram” (DVH) demonstrálja, mely tulajdonképpen a CTV/PTV viszonyára utal malignus tumorra és környező ép szervekre vonatkozóan.

A magas dózisirátájú afterloading (HDR-AL) technika esetén lényeges kérdés, a brachyterápia miként képes a referencia dózison belül közel homogén dózis eloszlást biztosítani. Elsődlegesnek tekinthető a tumorstádiumnak megfelelő CTV kijelölése, mely alapján a klinikusi döntés tárgya a brachytherápia indikációjának felállítása. A megfelelő CTV esetén az inhomogenitás minimális lesz.

Az intrakavitális nőgyógyászati brachyterápiában az optimális dózisokra és volumenre ICRU ajánlások állnak rendelkezésre. A klasszikusnak tekinthető A és B pont mind a mai napig elfogadott (92,93,147), nagy klinikai tanulmányok a referencia dózisokat erre adják meg (2. és 3. ábra).



2.ábra

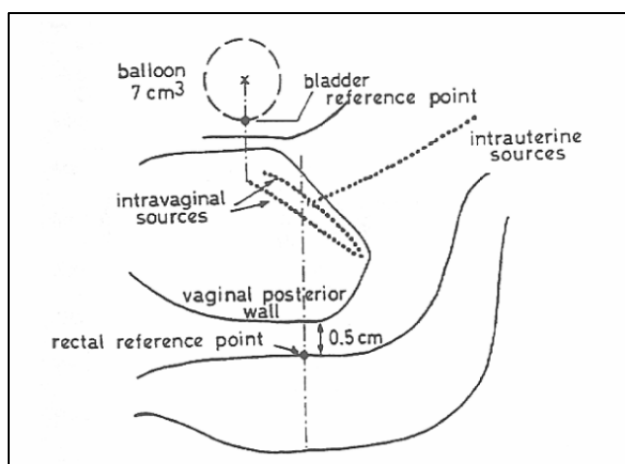


3.ábra

2. ábra Méhnyak daganatok brachyterápiás kezelésénél az A pont definíciója: a külső méhszájnyílástól 2 cm-re laterálisan és kraniálisan elhelyezkedő pont. Az A ponttal egy síkban, attól 3 cm-re laterálisan található a B pont .

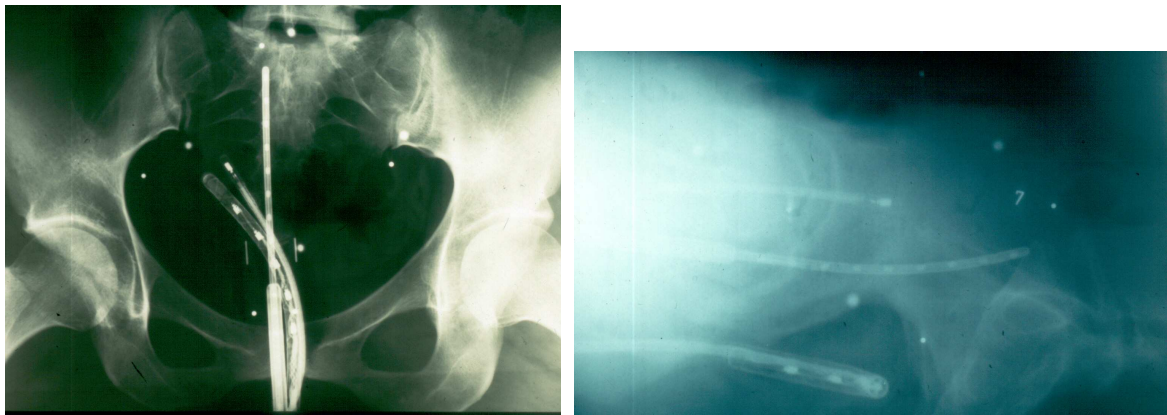
3. ábra A szaggatott vonal az optimálisnak tekinthető izodózis vonalat ábrázolja ideális applikátor behelyezés és rögzítés esetén

Az A és B pontokra normált összdózisok mellett általában szükséges a húgyhólyag és a végbélterhelés ismerete is. Az ICRU 38-as ajánlás ennek megfelelően R (rectum, végbél) és V (vesica urinariae, húgyhólyag) pontokat is definiálja (4. ábra).



4. ábra Az ICRU 38 ajánlása szerint a hólyagpont (bladder reference point) a húgyhólyagba elhelyezett Foley katéter hátsó felszínének középpontjában, a rektum pont (rectal reference point) a hüvely hátsó falától 0,5 cm-re hátrafelé helyezkedik el

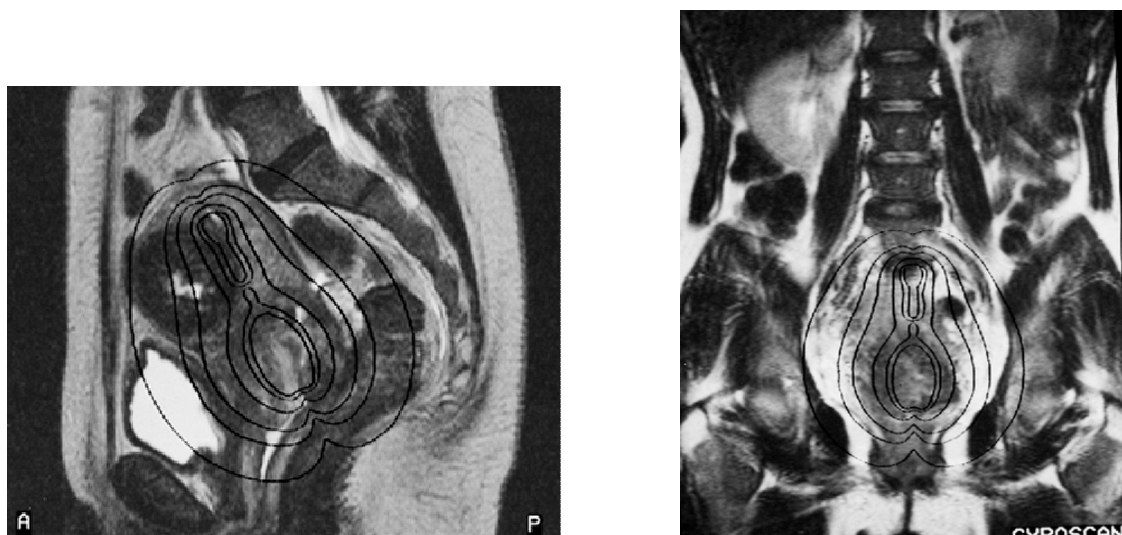
A fenti ajánlás alapján nőgyógyászati brachyterápiában in vivo dozimetriával ellenőriztük a HDR-AL végbélre és hólyagra számított sugárterhelését megállapítva, hogy az frakciónként a toleranciadózist nem haladja meg (1. és 2. kép). Hasonlóan Erickson és munkatársainak ajánlásához az általában hetenként ismétlődő kezelésekben in vivo dozimetriát nem minden alkalommal végzünk, csak a brachyterápiás kezelések első szériájában (62).



1. és 2. kép Egyutas intrakavitális méhüri applikátorral történt HDR-AL kezelés in vivo dozimetriája félvezető detektorral, nyíli irányú és oldalirányú rtg. felvételen

A metszet-képalkotó eljárások integrálása a brachyterápiás kezelések menetébe, majd a dóziseloszlás 3D (3 dimenziós) megjelenítése az elmúlt évtized jelentős vívmánya, amely azonban sajnálatosan a mindennapi rutinban még kevés helyen érhető el. Az Európai Brachyterápiás Társaság (GEC-ESTRO) 2006-ben ajánlásokat tett a méhnyak rák brachyterápiájának 3D besugárzástervezése során használt fogalmak definiálására és azok egységesítésére, illetve új fogalmakat jelölt meg a besugározni kívánt célterületekre (134). Nagy valószínűség szerint a high risk CTV (magas kockázatú céltérfogat), intermedier risk CTV (közepes kockázatú céltérfogat) és low risk CTV (alacsony kockázatú céltérfogat) függvényében célszerű a dózisokat meghatározni. Függően a rizikótól változik természetesen a CTV nagysága is, melyet a szerv anatómiai határától mérve a teljes remisszió elérése céljából 10 mm-en túl vagy azon belül határozzunk meg, a magas illetve alacsony kockázat figyelembevételével. Ennek gyakorlatát Pötter R és munkatársai dolgozták ki 3D-ben tervezett besugárzástervezés esetén (134).

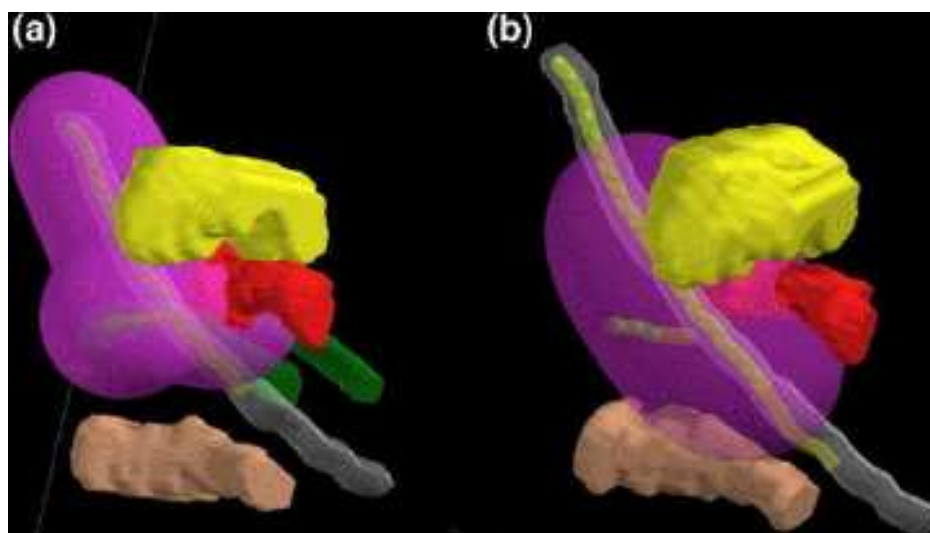
A teljesség kedvéért érdemes bemutatni az MR alapú besugárzás tervezéssel készült HDR-AL brachyterápia dóziseloszlását is (3. és 4. kép). Az applikátorok térbeli lokalizációja és az egyéni anatómiai struktúrák térbeli viszonyának pontosításával már individuális dózisterv készítésére is lehetőség van (141).



3. és 4. kép MR alapon tervezett HDR-AL brachyterápia ún. egyutas vagy intracervikális applikátor 2D-ben (dimenzióban) ábrázolt dóziseloszlása szagitális és horizontális síkokban

Legújabbán a biológiai képalkotó módszereket (fluoro-deoxi-D-glukóz-pozitron emissziós tomográfia, FDG-PET) is felhasználva próbálják a besugárzás pontosságát javítani. A PET/CT alapú besugárzástervezéskor az anatómiai információkon kívül a daganat biológiai aktivitását is figyelembe veszik. Visszautalva az alacsony, közepes és magas kockázatú CTV-nél említettekre, a PET-CT műtét nélkül is hasznos információkat szolgáltat a kockázat megítélésében, valamint a CTV definiálásában.

Lin és munkatársai 2007-ben számoltak be dozimetriai tanulmányukban arról, hogy 11 cervix tumoros nőbeteg brachyterápiás kezelése során FDG-PET segítségével történt a céltérfogat-meghatározás (daganattérfogat kijelölése), amely a kontroll csoporthoz képest jobbnak bizonyult anélkül, hogy a rizikószervek (végbél és húgyhólyag) sugárterhelése szignifikánsan megemelkedett volna (5. kép) (106).



5. kép PET alapú dózisoptimalizáció lehetősége cervix karcinoma brachyterápiában (a: PET nélkül, b: PET-el.) lényeges különbséget mutat a CTV kijelölésében

1.2 Brachyterápia dózisteljesítménye

ICRU 38-as dokumentuma szerint a dózisteljesítmény alapján a brachyterápián belül négy formát lehet megkülönböztetni. Ennek megfelelően a klinikumban low-dose rate (LDR, alacsony dózisteljesítmény), medium-dose-rate (MDR, közepes dózisteljesítmény), valamint high-dose-rate (HDR-AL, magas dózisteljesítmény) manuális vagy afterloading (AL) formákat lehet használni. Az LDR brachyterápiában a dózisteljesítmény ≤ 2 Gy/óra, HDR brachyterápiában pedig ≥ 12 Gy/óra, a két érték között pedig MDR brachyterápiáról beszélünk. A HDR-AL nagy frakciószámú, ún. pulzáló formáját pulsed-dose-rate (PDR-AL) brachyterápiának hívunk (92, 93). Az elmúlt több mint három évtizedben a betegkényelem (rövid ideig tartó, gyakran ambuláns kezelés), sugárvédelmi és a sugárbiológiai okok miatt a HDR-AL forma terjedt el, a manuális vagy afterloading LDR forma indikáció köre szűkült (21).

1.3 Brachyterápia sugárbiológiai alapon

Kezdetben a brachytherápia dozírozása az eltérő malignus daganatlokalizációkban többnyire a klinikai gyakorlat és ebből levonható empiria alapján történt, több-kevesebb sikerrel. A sikertelenséget inkább a sugárkezelés okozta korai/késői sugárkárosodások jelentették, értékelhető lokális hatás (tumorregresszió) mellett. Ennek oka egyfelől technikai

(a dózisszámítás kizárólag manuális úton, korszerűtlen dozimetriával történt), másfelől a sugárfizikai dózisszámítás, amely a várható biológiai eseményekre (tumorválasz, az egészséges szövetek korai/késői sugaras károsodása) kellő információval nem szolgált.

A magas aktivitású brachyterápia számítógépes dózistervezéssel, újabb generációs in vivo dozimetriával és klinikailag használható matematikai modellel (linear –quadratic model: LQ formalizmus) együtt már sugárbiológiai dózisok használatára is lehetőséget teremtett (37,59,60). A sugárhatást különböző sejtvonalakon értékelve exponenciális összefüggést találtak a frakciódózis és a biológiai hatás között. Az ún. túlélési görbéken két szakasz különíthető el: egy kezdeti lineáris szakasz, mely a direkt-találat következtében kialakuló letális sejtpusztulásra jellemző, s egy négyzetesen exponenciális görbe, mely a szubletális károsodások összegződéséből alakul ki (104). A különböző sejttípusok eltérő módon viselkednek sugárhatásra, így más-más túlélési görbékkel jellemezhetők, melyek különböző, az adott sejttípus adott reakciójára jellemző alfa/béta állandókkal írhatók le.

Bevezetésre került a biológiailag effektív dózis (BED) fogalma, melynek segítségével a kezelések biológiai eredményei numerikusan is értékelhetővé váltak. A BED érték számításakor a fizikai dózist egy szorzóval növeljük, így az nemcsak a leadott fizikai dózistról ad felvilágosítást (dózis/frakció, dózisiráta, stb.), hanem az adott besugárzott szövetre is jellemző lesz.

Teleterápia során a target volumenen belül a dózis viszonylag homogénnek tekinthető, brachyterápiás kezelés esetén azonban a dózisiráta (így a BED is) a forrástól való távolság függvényében változik. A dózisgradiensből adódó probléma azonban minimalizálható, ha a referencia pontot, melyre a számolás történik, kellően óvatosan választjuk meg a kezelés során. Steel és munkatársai hangsúlyozzák, hogy a daganatsejtpusztulás valószínűsége 100%-ról 0%-ra nagyon gyorsan, néhány milliméteren belül csökken egy brachyterápia során, ezért rendkívül fontos ennek a pontnak a gondos definiálása (144). Abban az esetben ugyanis, ha a választott referencia ponton (illetve a pontot tartalmazó referencia felszínen és az általa határolt referencia volumenen) túl életképes klonogén sejtek maradnak, akkor a kezelés sikertelensége szinte biztosra vehető és a daganat nagy valószínűséggel kiújul.

A dózisgradiens hatása az egészséges szövetekre nem ennyire egyértelmű. A normális szövetek késői toxicitása komplexebb interakciótól függ, melyben fontos szerepet játszik a szöveteket ért dóziszváltozás mellett a potenciális target sejtek (ún. kritikus sejtek) élettartama és turnover-e, valamint az őssejtek élettartama és migrációs kapacitása is. Ennek ellenére a BED érték jól használható, hogy egy kezelés során a bekövetkező késői mellékhatásokról quantitative is nyilatkozni lehessen.

HDR kezelések esetén a BED érték az alábbi képlet szerint számítható (1 képlet):

$$BED = nd \times \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) \quad [1]$$

Ahol n a frakciószám, d az egy frakcióban leadott dózis, α/β az a dózis, amikor a sejtpusztulásért 50%-ban az α , 50%-ban a β komponens játszik szerepet (60).

LDR kezelések esetén a BED az alábbi képlet alapján számítható (2 képlet):

$$BED = RT \left[1 + \frac{2R}{\mu (\alpha/\beta)} \right] \quad [2]$$

ahol R a dózisteljesítmény (Gy/h), T a kezelés időtartama (h), μ a szubletális DNS-károsodások kijavításának állandója (h^{-1}), α/β pedig a sugárhatás leírására alkalmas LQ-modellben szereplő állandó (60, 72).

A különbség abból adódik, hogy a frakcionált HDR brachyterápia során az egyes frakciók néhány percen belül komplettálódnak, így nem kell számolni a dózisérték effektussal. A DNS-repair csak a kezelések közötti időben számottevő, megfelelő időt biztosítva a DNS kijavításának (>12 h), a repair ráta irreleváns.

Alacsony dózisteljesítményű besugárzás esetén azonban a dózisteljesítmény hatását (így a leadható összdózist) a repair sebessége és a repair kapacitás is befolyásolja.

Az egyenletek ezen egyszerű formáin túl az elmúlt időben a kezdeti LQ egyenletet már több módosító tényezővel korrigálták (a kezelési idő teljes hosszát, a normális szövetek és a daganatsejtek repopulációját stb.). A mindennapi gyakorlatban azonban ezek az összetett egyenletek kevésbé használatosak (60).

Mindezek ismeretének rendkívüli jelentősége van. Ez alapján a korábbi alacsony aktivitású brachyterápia összehasonlítható a jelenleg is használatos magas aktivitású formával mind az onkológiai eredményesség, mind a mellékhatások magyarázatául. Ezen kívül lehetőség nyílik a különböző vizsgálatok eredményeinek nemzetközi viszonylatban való összehasonlítására is. Munkámban többek között ezért végeztem retrospektív

számításokat sugárbiológiai alapon, hogy eredményeink összehasonlíthatóvá váljanak társintézetek adataival.

Sugárbiológiai alapon mind a HDR, mind az LDR technikának vannak előnyei és hátrányai. Szervlokalizáció függvényében egységes ajánlás az összdózis és a dozírozás vonatkozásában jelenleg nincs, konszenzusra törekvő álláspont méhnyak karcinómában magas és alacsony aktivitású brachyterápiában a 90-es évek óta ismert (113). Érzésem szerint ennek további változtatására szükség lehet, mindenekelőtt a beteg kényelem (confort) miatt. A magas frakciószámú (>5), HDR-AL brachyterápia a fentiek alapján kedvezőbbnek tűnik, ezzel szemben a beteg számára ez elkerülhetetlen kellemetlenségekkel és magasabb fertőzésveszéllyel járhat.

1.4 Magas aktivitású brachyterápia jellemzői

A brachyterápia szorosan vett reneszánsza 1955-re tehető, magas aktivitású radionuklidokkal ekkor kezdődtek meg a sugárkezelések elsősorban nőgyógyászati lokalizációban. Az első afterloading készülék bevezetése Rune Walstam nevéhez fűződik 1962-ben, mely korszakalkotó volt a környezet, mindenekelőtt a személyzet sugárterhelésének megszüntetése miatt. Ebben a készülékben még rádiumtubust használtak a hagyományos LDR technika feltételeivel. A módszer másik úttörőjének Ulrich K Henschkét tekintjük, aki 1963-ban Ir^{192} nukliddal a jelenleg is használatos HDR-AL módszer alapjait fektette le (86).

A HDR és az LDR technika összehasonlításával az eltelt időben több mértékadó tanulmány is foglalkozott, különböző lokalizációkban vizsgálva az optimális összdózis/frakciódózis/frakciószám viszonyát. A klinikai vizsgálatokon túl meghatározó sugárbiológiai tanulmányok is ismertek a témában, amellyel kapcsolatban elsősorban C.G.Orton valamint D.J. Brenner és E.J.Hall nevét kell említeni (50,123,124,125).

Mindezek alapján a HDR-AL brachyterápia általánosan elfogadott lényegesebb technikai, sugárbiológiai előnyei a következők:

A. A célterületen belül rövid kezelési idő alatt magas elnyelt dózis érhető el, ezáltal a lokális hatás emelhető, amely mindenekelőtt a tumorsejtek repopulációjának gátlása útján valósul meg. Közismert, hogy az összdózis emelésével és a dózisteljesítmény (dose rate) fokozásával a legtöbb tumorban a regresszió magasabb, ugyanakkor a normál szövetekben ezzel párhuzamosan a „korai válasz” erősebb. Mindezt többek között a méhnyak rák

definitív HDR-AL brachyterápiában lehet hasznosítani (26). Ugyanakkor az applikátorok környezetében a meredek dózisesés a szomszédos szervek sugárkárosodását csökkenti, ezáltal a frakcionált HDR-AL brachyterápiával a késői károsodások minimalizálhatók (125).

B. UH-val, CT-vel és MR-vel definiált célterületben a HDR-AL brachyterápia összemérhető az intenzitás modulált sugárkezeléssel (intensity modulated radiotherapy: IMRT), optimális esetben hasonló dóziseloszlást lehet elérni (133).

Újabban klinikai kutatás tárgya a 18-fluoro-deoxi-D-glucose-PET (FDG-PET) hasznossága méhnyakrákok brachyterápiájának besugártervezése során (106).

C. Lényeges az applikátorok pontos lokalizációja, ezáltal a GTV/CTV-n belül a frakcionált HDR-AL brachyterápiával a dózist optimalizálni lehet (jelenleg az ICRU által elfogadott referenciapontokra) és azon belül közel homogén dóziseloszlást lehet biztosítani (41,44). Az intrakavitális HDR-AL brachyterápia applikátorának esetleges elmozdulásából eredő pontatlanság a kezelés következő frakciójában korrigálható, ezáltal közel identikus kezelések válnak lehetővé (21,22,23). Ezáltal ezzel a technikával kiküszöbölhető az applikátorok elmozdulása, szemben a 18-22 óráig tartó LDR brachyterápiával.

D. A frakcionált HDR-AL brachyterápia bizonyos lokalizációkban sugárbiológiai okok miatt előnyösebb lehet, mint a folyamatos (protrahált) LDR brachyterápia (59,60,123,150). Ennek oka, hogy a későn válaszoló normál szövetek (late responding normal tissue) 4-6 óráig tartó DNS-javító mechanizmusa (DNS- repair half time) a folyamatos LDR brachyterápia alatt nem érvényesül. Radiogén mellékhatások ezáltal nagyobb számban jelentkeznek, szemben a megfelelően frakcionált HDR-AL brachyterápiával (124,125). A rosszul oxigenizált ún. bulky tumorokban ugyanakkor az experimentális vizsgálatok a HDR-AL brachyterápiát kevésbé tartják hatásosnak (145,149).

E. A frakciószám emelésével csökkenthető a látszólagos sugárrezisztencia, mivel a tumorok helyrehozó mechanizmusának félideje rövid, általában 1,5 órán belül van. Ez a megállapítás alapjaiban változtatta meg az LDR/HDR sugárbiológiai hatásában korábban ismert elveket és magyarázhatja azokat a kedvező klinikai eredményeket, melyeket többek között méhnyak rák preoperatív HDR-AL brachyterápiában értünk el (12,13,123,145).

2. Témaválasztás oka

A rosszindulatú daganatok kuratív (esetenként palliatív) sugárkezelésében a magas energiájú külső sugárkezelés (megavoltterápia) mellett az eltérő technikájú brachytherápiás formák magas százalékban részesednek. Amerikai statisztika szerint méhnyak rákokban ez a 90%-ot is meghaladja (62).

Intézményünk beteganyagában is a brachyterápia különböző formáit (korábban alacsony dózisteljesítményű, 20 éve magas dózisteljesítményű) üregi, és szövetközi kezelésekben egyaránt alkalmazzuk. Ennek megfelelően a méhnyak, emlő-, és végbélrák kezelésében eddig használt protokolljainkat az eredmények tükrében közleményeim alapján kezeléseinket utólag sugárbiológiai alapon is értékeltem, magyarázatot keresve a kapott eredményekre. A klinikai gyakorlatban már elfogadott sugárbiológiai dózisokat a fizikai dózisokból utólag számítottam ki, méhnyak rák sugárkezelésében a két dózis közötti „átjárhatóságra” kerestem adatot és az emlő rák sugárkezelésében mindenekelőtt a radiogén mellékhatásokat igyekeztem ez alapján magyarázni. Megállapításaim objektivitását bizonyítandó nemzetközi összehasonlítást is végeztem.

Ismert, hogy a brachyterápia hatása döntően attól függ, hogy a célterületként megjelölt CTV-t miként lehet hatásos dózissal és közel homogén dóziseloszlással ellátni (az angol szaknyelvben: dose homogeneity and conformality). Ez meghatározó volt abban, hogy már az 1970-es évek óta a figyelmem a brachyterápia dózisának és volumen specifikációjának kérdésére irányult (annak ellenére, hogy a volumenspecifikáció, mint fogalom, ezekben az években még nem létezett). Az 1990-es évek közepétől a volumenspecifikáció tárgyi feltételei Intézetünkben is elérhetővé vált, ez alapján a korábban kezelt emlődaganatos betegeinket retrospektíve feldolgoztuk. A klinikumban mind a mai napig a CTV-t a hagyományos képalkotó segítségével definiáljuk, nyilván teljesebb képet kapunk a PET/CT alapján, mellyel már az ún. biológiaiilag is optimalizált CTV áll rendelkezésünkre. A 2000-es évek elejétől pedig az érdeklődésem fokozatosan a sugárbiológia felé fordult.

Ennek a munkának az első állomásaként retrospektív klinikai kutatást végeztem a méhtest adenokarcinoma preoperatív LDR manuális intrakavitális Co⁶⁰ gömbök hatásosságának megállapítására (2). A kezelések dózisa 23,5 Gy-27,0 Gy között változtak a hólyag és végbél tolerancia dózisaik függvényében, amelynek értékét Siemens gammaméterrel határoztam meg. A Co⁶⁰ LDR manuális brachyterápia dózis eloszlásának

ábrázolása a négyzetes sugárgyengülés figyelembevételével, röntgen lokalizációs felvételek segítségével történt tekintettel arra, hogy a brachyterápiás céltérfogat meghatározására UH és CT abban az időben még nem állt rendelkezésre. Méhtest adenokarcinómában a preoperatív LDR manuális brachyterápia hatásosságát a műteti preparatum szövettana alapján értékeltem. A 29 kezelt betegből 22 esetben lehetett patológiai daganatmentességet igazolni, ami hatásos sugárkezelésre utal annak ellenére, hogy beteganyagunkat nem tudtuk stádiumok szerint osztályozni. Hasonlóan nehéz volt a kezelés minőségi kontrolljának biztosítása, Co^{60} gömbök tényleges méhen belüli vizualizálására CT hiányában megbízható módszer nem állt rendelkezésünkre. Sugárhygiénés okoknál fogva aktív sugárforrásokkal egyébként sem lett volna célszerű röntgen vagy UH vizsgálatokat végezni. Mindez a besugárzás céltérfogatára vonatkozóan a homogenitás, illetve konformitás biztonságát csökkentette.

A méhtest daganatok intrakavitális Co^{60} gömb kezelése alkalmas módszernek tűnt a belgyógyászati okok miatt inoperábilis esetekben is. 1974-ben végeztem erre vonatkozó klinikai vizsgálatokat megállapítva, hogy három szériában három hetes szünetek közbeiktatásával 23,5 Gy-27Gy frakciódózisokkal 166 hosszan követett beteg 48,1 %-a öt év után is tünet és panaszmentes volt, kísérő betegségekben elhunyt 15%, vagyis onkológiai értelemben közel 60%-ban tekinthető hatásosnak a kezelés (2). Ez nyilván távol van a műtéttel elérhető eredményességtől, amely Kottmeier megállapítása szerint operábilis esetben 80 % körül lehet (102).

A volumen specifikációt illetően továbblépést jelentett szűk indikációs körben az arcbőrtumorok kezelésére kidolgozott szövetközi Ra^{226} LDR manuális brachyterápiás technikánk. A rendelkezésünkre álló dózistervező módszerrel, kétirányú lokalizációs rtg. felvétel segítségével Patterson és Parker ajánlását figyelembe véve, a két egymástól 12 mm-re elhelyezett egyenként 244 MBq aktivitású (MBq =Mega Bequerel: radioaktivitás egysége) 6,6 mg Ra^{226} tűvel, 24 óra kezelési időben 24 Gy izodózis területet tekintettük referencia dózissnak (3,4,5,127). A kezelőszemélyzet nem kívánt sugárterhelése miatt a módszer nyilván szélesebb körben nem terjedt el. Stromagazdag tumoroknál ugyanakkor előrehaladottabb stádiumban, ahol az anatómiai adottságok (egyenetlen testfelszínek) külső besugárzásnak nem kedveznek, megfelelő alternatívája lehet a radikális sebészi kimetszésnek és az elektronterápiának, mely utóbbi hosszabb ideig tart. A kezelést tehát mindenekelőtt azokban az arcbőr tumorokban tartottuk előnyösnek, ahol csak nagyobb csonkítással járó sebészi beavatkozás jöhet szóba, illetve a közeli röntgenbesugárzás

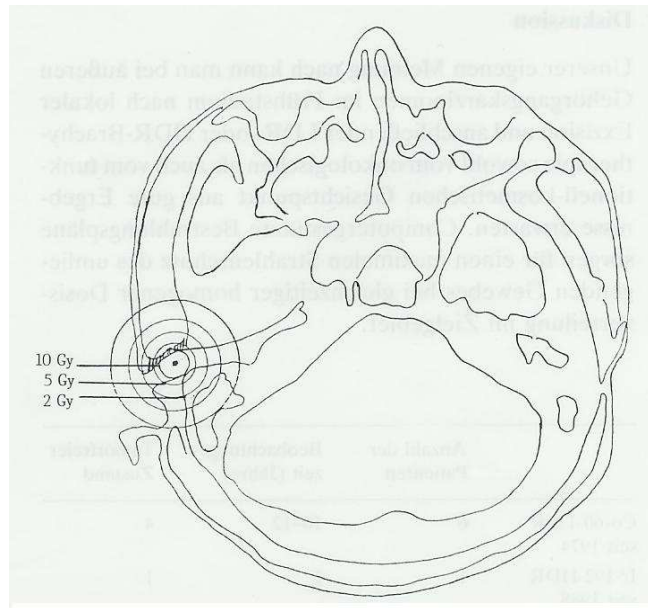
dózishomogenitása és konformalitása problematikus. Erre vonatkozóan korábban magunk is végeztünk klinikai-sugárfizikai tanulmányt (3).

1960 és 1975 között Intézetünkben 32 esetben végeztünk szövetközi (intersticiális) brachyterápiát Ra^{226} tűkkel jól kooperáló betegeken. Az indikációban meghatározó volt, hogy a tűk kellő távolságra legyenek csonttól, szemtől, fogaktól. A Ra^{226} radionuklid sugárfizikailag és sugárbiológiailag is ideális, mivel 180 keV és 2,4 MeV közötti gammasugárzásával egy kezeléssel, 22-24 óra időtartamban prothrahált sugárkezelést lehet biztosítani. Időközben az utántöltéses (afterloading) brachyterápia a sugárhygienes problémákat megszüntette, korszerű képalotó és besugárzó tervező rendszerekkel megfelelő minőségű kontrollal lehet ezzel a módszerrel is bőrtumorokat kezelni.

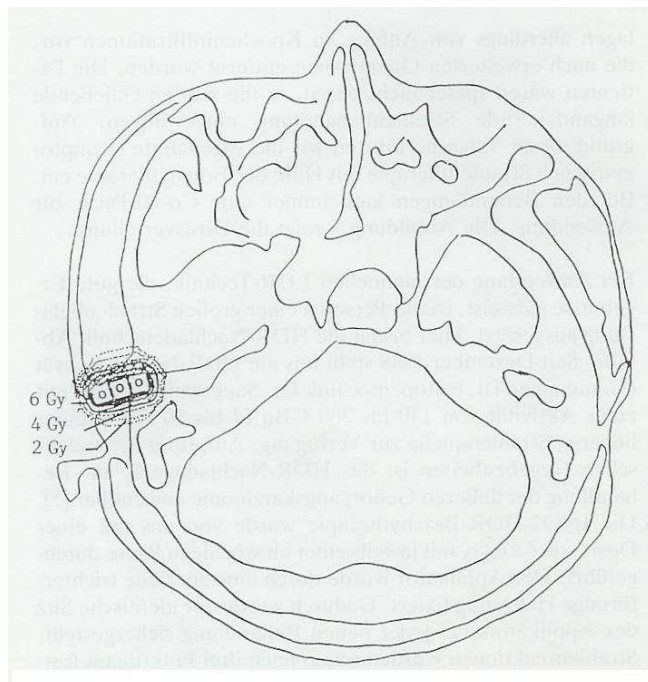
A brachyterápia célterületének (CTV) és hatásos dózisának kapcsolatát a HDR-AL brachyterápia 1989. évi magyarországi bevezetése után kezdtem vizsgálni több daganat lokalizációban (7,8,9,10,12,14,16,17,18,19,21,23,28,30,33).

Nem rutin eljárásként a külső hallójárat besugárzására is Intézetünkben módszert dolgoztunk ki egyfelől Co^{60} gömbökkel manuális LDR technikával (aktivitás: 148 MBq vagy 222 MBq), öt egymást követő napon 5×10 Gy dózissal, valamint Ir^{192} HDR afterloading technikával (aktivitás: 140 GBq-360 GBq), 6×6 Gy (vagy 5×6 Gy) dózissal, kezelések között egy hét szünet közbeiktatásával. A LDR manuális technikában koponya rtg. felvétel alapján definiáltuk a célterületet. Intézetünkben kifejlesztett BRACHY-3D besugárzástervező program segítségével történt a dóziseloszlás számítása. HDR-afterloading technikában CT alapú besugárzástervezéssel GAMMADOT (Dr. Sauerwein GmbH) besugárzás tervező programmal végeztük a dóziseloszlás számítását. A fenti két technika alkalmazásával már a célterület kijelölése közel optimális volt, a dózis homogenitás és konformitás ennek megfelelően ellenőrizhető volt. Az alábbi két ábra az intrakavitális Co^{60} LDR manuális brachyterápiával és Ir^{192} HDR-AL brachyterápiával történt kezelések dóziseloszlását mutatja (5. és 6. ábrák)

Mindkét technikának vannak előnyei, így az LDR formában a prothrahált sugárkezelés jobb tumorregressziót biztosít (bizonyos esetekben magasabb késői sugárkárosodással), a HDR formában a meredek dózisesés a csontos környezet megfelelő védelmét biztosítja (9).



5. ábra Co^{60} LDR manuális brachyterápia dóziseloszlása a külső hallójáratban

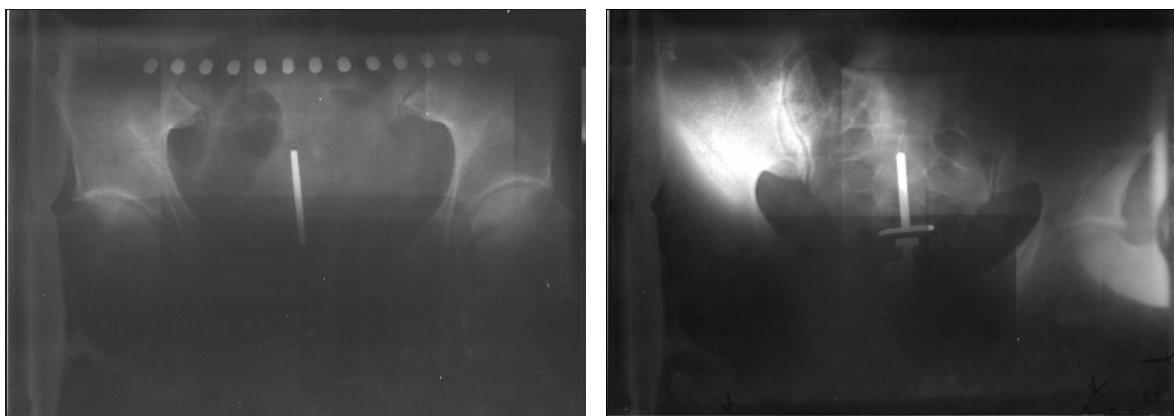


6. ábra Ir^{192} HDR-AL brachyterápia dóziseloszlása a külső hallójáratban

Eredményességét tekintve mindkét módszert alkalmasnak tartjuk külső hallójárat korai stádiumú, bazocelluláris és planocelluláris karcinómák lokális sugárkezelésére, amely megfelelő alternatívát jelent a közel hat hétig tartó perkután megavoltterápiával szemben, és jól megválasztott indikációban az oszteoradionekrózis is elkerülhető (9).

3. Preoperatív üregi HDR-AL brachyterápia a korai stádiumú méhnyak rák (FIGO St.IA2,IB1 – IB2) kezelésében. Saját terápiás protokoll.

A preoperatív sugárkezelés szerepét a cervix karcinomák terápiájában nehéz meghatározni. A FOK-ban több évtizedes hagyománya van a preoperatív üregi brachyterápiának korai stádiumú méhnyak rákok kezelésében, melyet 1989-ig LDR manuális technikával végeztünk (6 és 7. kép).

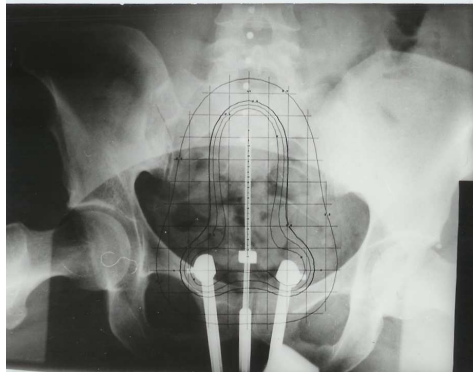


6. és 7. kép Röntgen lokalizációs felvétel LDR manuális brachyterápia Co^{60} radionukliddal uterus (baloldali) illetve uterovaginalis (jobboldali) applikátorokról

Az indikációban meghatározónak tekintem, hogy intakt hemodinamika esetén a rosszul oxigenizált tumor környezetében megfelelő vérellátás esetén az oxigenizáció jobb, ezáltal a preoperatív brachyterápia hatásosabb a posztoperatív formánál (lokális oxigenizáció a sugárkezelés prediktív faktora). A kezelés eredményességéről Vándor és munkatársai 1973-ban számoltak be (1). 144 I-es stádiumú méhnyakrákos nőbeteg preoperatív LDR Co^{60} radionukliddal történő preoperatív üregi brachyterápia után már csak 27%-ban volt maradék tumor kimutatható és az öt évre számított gyógyulás 87,5 % volt.

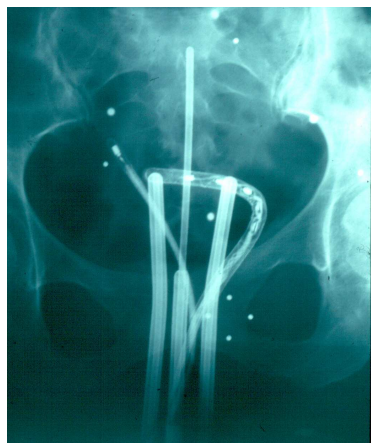
Nyilván az akkori statisztikai módszerek, diagnosztikus lehetőségek és fizikai dózisszámolási módszerek a mai elvárásoknak már nem mindenben felelnek meg. Ugyanakkor a műtéti preparatum szövettani minősítése a brachyterápiás kezelés lokális hatásának megítélésére objektív faktor, ezért a HDR-LDR technika összehasonlításában ezt vettem alapul.

1989-ben Magyarországon elsőként alkalmaztuk a HDR-AL technikát a korai stádiumú méhnyak rák preoperatív üregi brachyterápiában (12,13) (8.kép).



8. kép. Röntgen lokalizációs felvétel HDR-AL brachyterápia Ir^{192} radionukliddal ún. háromutas applikátorról és dóziseloszlásról (vastag vonal az A pontra normált 5,5 Gy referenciadőzist mutatja)

A kezelés biztonságát szolgálja az egyidejű hólyag-végbél sugárterhelésének mérése. Az 1. és 2. képek szemléltették a méhüregbe felvezetett eszközt a hólyagba, valamint végbélbe helyezett félvezető detektorok helyzetét, amellyel in vivo történik a sugárterhelés mérése. A hiba lehetőségét mutatja 9. kép, végbélben nem megfelelően pozicionált félvezető detektorral az in vivo dozimetria nyilván nem szolgál megfelelő mérési eredményt!



9. kép Röntgen lokalizációs felvétel a HDR-AL applikátorhoz a hólyagba vezetett félvezető detektor megfelelő helyzetben, a végbélbe vezetett félvezető detektor nem megfelelő helyzetben van

1989. január 1. és 1992. december 20. között 161 FIGO IA2, IB1-IB2 stádiumú cervix karcinomás beteget HDR-AL technikával, ezt megelőzően 1984. január 1. és 1988. március 1. között 194 szintén FIGO I.B. stádiumú cervix karcinomás betegnél LDR manuális technikával preoperatív brachyterápiát végeztünk. A lokális hatást a műtéti preparátum szövettani vizsgálata alapján értékeltem az „A” pontra számított Co^{60} LDR manuális brachyterápia 23,5 Gy dózisát az Ir-192 HDR-AL brachyterápia $2 \times 5,5$ Gy dóziséval összehasonlítva (7,12,13).

Kezelési protokollunkban 370 GBq aktivitású Ir^{192} radionukliddal történt a preoperatív üregi HDR-AL brachyterápia „A” pontra számított $2 \times 5,5$ Gy-vel egy hét szünet közbeiktatásával (ABACUS besugárzó tervező program és Gammamed 12-i afterloading készülék: 10. kép), melyet 2 héten belül követett a műtét, szemben a korábbi manuális LDR kezeléssel, ahol 4-6 hét múlva történt a műtét.



10. kép Gammamed 12i (Dr. Sauerwein GmbH) afterloading brachyterápiás készülék

Az LDR manuális technikával 1,85-3,7 GBq aktivitású Co^{60} radionukliddal történt a preoperatív sugárkezelés, „A” pontra számított 23,5 Gy-vel, egy frakcióban.

Korábban az LDR manuális technikában az eszközt kolposztáttal vagy hüvelytamponáddal rögzítettük (6. és 7. kép), szemben a jelenlegi HDR technikával, ahol külső rögzítést alkalmazunk.

Saját terápiás protokollunkban a posztoperatív kezelés a műtét szövettani leletétől függően az alábbiak szerint változott:

A. Negatív szövettan esetén:

Posztoperatív sugárkezelést HDR-AL technika esetén csak abban az esetben alkalmaztunk, ahol a primer szövettan anaplasztikus karcinomát mutatott, vagy a szövettani feldolgozás a tumorentességet egyértelműen nem tudta igazolni. LDR manuális brachyterápiánál negatív szövettan esetén is történt ún. csonkbiztosító kezelés, szintén LDR manuális technikával, „A” pontra számított 1x10,6 Gy dózisban (a pont kijelölése a posztoperatív szituációban nem volt mindig pontos).

B. Pozitív szövettan (maradék daganat) esetén:

A műtéttől számított 6 héten belül posztoperatív, üregi HDR-AL brachyterápia történt a hüvelyconk kraniális végében 2 cm hosszan 2x5,5 Gy (dózis 5 mm szövetmélységre normálva), egy hét szünet közbeiktatásával. Ezt követte 2 hét múlva a megavoltterápia (1,2 MV telekobalt, vagy 6 MV-16 MV lineáris gyorsító) kismencedei célterületre CT alapon tervezett box technikával 40 Gy-ig, majd opponáló mezőkből dóziskiegészítés további 10 Gy-vel, 2 Gy frakciódózissal a középvonal kihagyásával, amely megfelel a preoperatív és posztoperatív brachyterápia dózisreferencia mélységének (A pont, illetve hüvelyconkban 5 mm-es szövetmélység).

LDR manuális brachyterápiában a hüvelyconk sugárkezelése a negatív szövettan esetén alkalmazott formában és dózissal történt. A kiegészítő perkután sugárkezelés már nehezen rekonstruálható mind dózis, mind céltérfogat vonatkozásában. Általában orthovoltos röntgen mélyterápiával, vagy telekobalt besugárzással 4 opponáló középvonalat kihagyó mezőkből középvonalra számított 30 Gy gócdózissal történt, 2 Gy frakciódózissal.

A megavoltterápia minőség-ellenőrzése (Quality Control: QC) a besugárzástervezéstől a tényleges besugárzásig bezárólag elengedhetetlen. Munkatársaimmal vizsgáltuk a CTV helyzetét és alakját CT alapú besugárzástervezéssel kapott számítógépes képek (digitally reconstructed radiograph: DRR) és szimulátorban

analóg módon megjelent képek fúziójával. Ezáltal a tervezett CTV ellenőrizhető volt, illetve a szükséges korrekciót a besugárzást megelőzően tudtuk elvégezni (34). Ezeken túl az elektronikus képi leolvasás (electronic portal imaging devices: EPID) minőségi kontrollját is elvégeztük testszövet-azonos fantomban (Alderson Rando fantom). Ennek segítségével választ kaptunk, hogy az EPID mennyiben alkalmas a kezelések közbeni kontrollok elvégzésére (39).

Saját vizsgálataink is igazolták, hogy a CT alapján tervezett besugárzás (dóziseloszlás) csak a beteg leggondosabb, kezelésről-kezelésre azonos pozicionálásával érhető el. A nőgyógyászati brachyterápiában a QC-t a röntgen lokalizációs felvétellel kiegészített végbélbe és a húgyhólyagba vezetett félvezető detektorok biztosítják, melyekről korábbiakban már képeket is bemutatam.

Vizsgálatunkban 194 korai stádiumú (FIGO St IA2, IB1- IB2) méhnyak rák preoperatív LDR manuális brachyterápia és 161 hasonló stádiumu preoperatív HDR-AL brachyterápia eredményességét hasonlítottam össze a műtéti szövettan alapján. Megállapítottam, hogy a LDR brachyterápiával elért 37 %-os szövettani negativitás a HDR brachyterápia esetén 41%-ra emelkedett (12,13). A szövettanilag negatív esetekben posztoperatív sugárkezelés nélkül is igen alacsony százalékban lépett fel lokális recidíva (3 % szemben 1 %). A HDR-AL brachyterápiával kezelt betegek átlagkövetése 16,3 hónap (minimum 6 hónap, maximum 42 hónap), ezzel szemben az LDR manuális brachyterápiás betegkollektívában az átlagkövetés 30,4 hónap (minimum 10 hónap, maximum 90 hónap) volt a feldolgozás idején.

A vizsgálatunkban használt kezelések biológiai hatásosságának numerikus összehasonlításához retrospektíve elvégeztük a kezelések BED értékeinek kiszámítását:

1. HDR-AL betegcsoport (2x5,5 Gy) az [1] egyenlet alapján :

$$17,05 \text{ Gy}_{10} = 2 \times 5,5 \left[1 + \frac{5,5}{10} \right]$$

ahol $n=2$, $d=5,5 \text{ Gy}$, $\alpha/\beta=10$.

2. LDR betegcsoport (23,5Gy) a [2] egyenlet alapján :

$$26,84 \text{ Gy}_{10} = 1,06 \times 22 \left[1 + \frac{2 \times 1,06}{1,5 \times 10} \right]$$

ahol $R=1,06 \text{ h}$ $T=22 \text{ h}$, $\mu=1,5 \text{ h}^{-1}$, $\alpha/\beta=10$.

Ezt követően az 1989-ben bevezetett preoperatív üregi HDR-AL brachyterápia hatásosságát 1993. január 1. és 1997. december 31. között kezelt 153 FIGO IA2, IB1-IB2 stádiumú méhnyakrákos betegen részletesebben is vizsgáltam (a brachyterápia technikája és dózisa megegyeznek a korábban leírtakkal). A beteg kollektíva már 7 éves utánkövetésre is alkalmas volt. A kezelés hatékonyságát változatlanul a műtéti preparátum értékelése alapján végeztem, de további szempontokat is vizsgáltam, melyek az alábbiak (27):

A. A műtéti preparátum szövettana

A vizsgált 153 beteg közül 51 betegben (33,4 %) **maradék daganat már nem volt kimutatható**. Ezen betegek 72 %-ban (37 beteg) posztoperatív sugárkezelés nem történt. Ennek ellenére csak egy esetben lépett fel lokális recidíva, ami a későbbiekben daganatos disszeminációhoz, a beteg halálához vezetett. (Nem eldöntött kérdés, hogy minimálisan hány metszet alapján és hány patológusnak kell a szövettani negativitást méhnyakrákban véleményezni).

Ugyanakkor 12 betegnél (23 %) a negatív szövettan ellenére posztoperatív üregi HDR-AL brachyterápia történt, mivel a primér tumor dedifferenciált, anaplasztikus (grade III) karcinoma volt, melyet követően lokális recidíva, illetve disszemináció nem lépett fel. További két betegben a szövettani negativitás ellenére az anaplasztikus (grade III) primér tumorra való tekintettel posztoperatív üregi HDR-AL brachyterápia után kismencedei megavoltterápia is történt. A kombinált kezelés ellenére sajnos egy betegnél ennek ellenére helyi recidíva és azt követő disszemináció lépett fel, melynek okát nehéz magyarázni.

102 betegnél (66,6%) a műtéti preparátumban még **maradék daganat volt** kimutatható, ezek közül 75 betegnél posztoperatív üregi HDR-AL brachyterápia és kismencedei megavoltterápia is történt. A posztoperatív kombinált sugárkezelés ellenére 12 betegnél lokális recidíva alakult ki, közülük 9 beteget disszemináció miatt elvesztettünk.

24 betegben (23 %) a maradék tumor miatt egyedül üregi HDR-AL brachyterápia történt, melyek közül csak két esetben volt recidiva és ebből eredő disszemináció. A három további beteg a posztoperatív sugárkezelést a szövettani pozitívitás ellenére elutasította, közülük egy betegben jelentkezett lokális recidíva.

Azon betegeknben, akiknél maradék tumoruk miatt posztoperatív sugárkezelés is történt, átlagban 17,5 hónap (3-54 hónap) között alakult ki a lokális recidíva, melyet a disszemináció átlagban 21,5 hónappal (2-58 hónap) később követett.

B. A műtét típusa

46 betegnél (30%) Wertheim műtét, 97 betegnél (63,3%) szimpla hysterectomia és kétoldali adnexectomia, 10 esetben pedig hysterectomia egy, vagy kétoldali adnexectomiával történt. Saját beteg anyagunkban ez utóbbi műtét elsősorban fiatal (<35 év), korai stádiumú méhnyak daganatos nőknél történt, esetenként a hormonabláció elkerülése céljából.

A radikális Wertheim műtétet követően 5 betegnél, egyszerű méheltávolítást követően (egy, vagy kétoldali adnexectomiával) 12 betegnél fordult elő lokális recidíva, rámutatva a műtéti radikalitás fontosságára (31,32).

C. A sugárkezelés mellékhatásai

Korai húgyhólyag és végbél, reverzibilis sugárkárosodás 5-8 %-ban egyedül a posztoperatív megavoltterápiában is részesült betegeknél jelentkezett, késői sugárkárosodás nélkül. Ezzel szemben a csonkbiztosító HDR-AL brachyterápiát követően sem korai sem késői sugárkárosodás nem lépett fel.

D. Daganatmentesség, öt éven túli tünetmentesség

A kezelt betegcsoport 89%-ban (136/153 beteg) értünk el öt éven túli tünetmentességet.

E. Optimális sugárterápiás célterület, volumen specifikáció

Preoperatív HDR-AL brachyterápiában a CTV a korábban már leírt „A” pontra normált 2x5,5 Gy dózisprofilnak felel meg, a meredek dózisgradiens miatt a környező

szervek minimális sugárterhelése mellett. A posztoperatív megavoltterápiás CTV a nemzetközileg elfogadott standardnak felel meg (122,131).

Beteganyagunkban paraaortális nyirokcsomó metasztázis a Wertheim szerint radikálisan operált betegekben nem jelentkezett. A posztoperatív megavoltterápia volumenének (CTV-nek) csökkentése céljából a 77 IB stádiumú méhnyak rákos beteg ezért kizárólag kismencedei besugárzásban részesült a paraaortális régió besugárzása nélkül.

3.1 Megbeszélés

Az invazív méhnyakrákok kezelésében még napjainkban is sok a vitatott kérdés. Egy 2003-ban megjelent svéd tanulmányban az irodalom széles körű feldolgozását végezték a témában, 7952 beteg adatait értékelve. Megállapították, hogy a cervix daganatok kezelésében magas evidencia, hogy operált, magas kockázatú és nem operált méhnyakrákban az egyidejű (concomittans) radiokemoterápia a betegségmentes, lokális recidivamentes túlélést javítja (63). A méhnyak rákok kezelésével összefüggő egyéb kérdésekben az evidenca szintek ennél alacsonyabbak, ezekkel kapcsolatos vizsgálatokat jelenleg még nem értékelték.

További bizonyítéknak tűnik a jelenleg is folyó, ETT-TUKEB engedélyes prospektív, randomizált, multicentrikus vizsgálat: operábilis (St.I/A2,I/B1, I/B”, II/A,II/B méhnyak daganatok preoperatív brachyterápiája) címmel (122).

A korai stadiumú, de invazív méhnyak rákok optimális kezelésében tehát az álláspontok ma sem egységesek a bevezető, majd a műtétet követő sugárkezelések hatását illetően (12,50,64). Mivel a méhnyak rák lokális recidívája több mint 58%-ban halálhoz vezet, lényeges a lokális kontroll javítása, amelyben a sugárkezelésnek, illetve ezen belül a LDR és a HDR brachyterápiának meghatározó szerepe van. Kérdés az időbeliség, azaz a preoperatív vagy a posztoperatív sugárkezelés hatásosabb-e, esetleg a két forma kombinációjában várható-e jobb eredmény (61,75). Nagyszámú beteg randomizált vizsgálata alapján sem eldönthető, hogy a korai méhnyakrákban a posztoperatív irradiáció a radikális műtét után az eredményességet növeli (63).

Egy retrospektív vizsgálatban az operábilis FIGO IA2, IB, II A, IIB stadiumú méhnyak rákok recidíva analízisével a preoperatív brachyterápia és/vagy a posztoperatív megavoltterápia hatását vizsgálták. Függetlenül attól, hogy a betegek preoperatív brachyterápiában, vagy posztoperatív megavoltterápiában és brachyterápiában részesültek,

a tízéves tünetmentesség I B1 stádiumban 88%-ban, IB2 stádiumban 65%-ban és IIA stádiumban 48 %-ban volt elérhető (73).

Ugyanerre a megállapításra jutottak egy nemrégien megjelent tanulmányban, amelyben 414 korai stádiumú (IB, IIA és IIB, akiknél a paramaterium érintettsége az 1/3 részt nem haladta meg) műtött cervix tumoros nőbeteg praeoperatív uterovaginális brachyterápiáját a posztoperatív megavolt/brachyterápiával összehasonlítva onkológiailag azonos eredményt találtak. Az adjuváns sugárkezelés módja (preoperatív illetve posztoperatív) nem bizonyult önálló prognosztikai faktornak, ugyanakkor a posztoperatív formában a sugaras károsodások előfordulásának kockázata emelkedett (43).

Az onkológiai eredményességben tehát **az időbeliségnek** (preoperatív, vagy posztoperatív) **nem volt szerepe, ugyanakkor a posztoperatív forma nagyobb számú sugaras károsodással társult.**

Gynecology Oncology Group (GOG) a méhnyak rák lokális kiújulásának ún. rizikófaktorai között a tumor nagyságát, a tumoros invázió mélységét, a limfovaszkuláris terjedést és a nyirokcsomó érintettséget tekinti lényegesnek (75). A tumor nagyságát és a tumoros invázió mélységét, a preoperatív brachyterápiával csökkenteni (down staging) lehet, optimális esetben szövettanilag is igazolt tumormentességet lehet elérni (12,13). A fentiek alapján a preoperatív LDR és HDR üregi brachyterápia célja:

- Optimális esetben lokális (nem regionális) **daganatmentesség** elérése, ezáltal a posztoperatív sugárkezelés elhagyható.
- **Sugaras károsodások csökkentése**
- Szuboptimális esetben **tumor megkisebbitése** (down staging), elősegítve a radikális műtét lehetőségét.
- Lokális kontroll javítása és hosszantartó daganatmentesség elérése.

Invazív, korai stádiumú méhnyakrákok ellátásában a 60-as, 70-es években Magyarországon rutin eljárásként szerepelt a preoperatív célú üregi brachyterápia, mely kezdetben elsősorban LDR manuális technikát jelentett, csak a későbbiekben terjedt el a HDR afterloading brachyterápia.

Saját vizsgálatunkban FIGO St IA2, IB1- IB2 méhnyak rák preoperatív LDR manuális brachyterápia és megegyező stádiumú preoperatív HDR-AL brachyterápia eredményességét hasonlítottam össze a műtési szövettan alapján. Bár a két betegcsoport esetén a követési idő egymástól különbözött (30,4 hó vs 16,3 hó), **az LDR**

brachyterápiával 37 %-os szövettani negativitás a HDR brachyterápia esetén 41%-ra emelkedett (12).

Ismert, hogy a tünetmentes túlélést a műtét típusa, illetve annak radikalitása is befolyásolja. Az LDR technikával kezelt betegek esetén (tekintettel arra, hogy ezek időben korábban történtek) túlnyomó részben Doyen-műtétet végeztek, szemben a HDR-AL kezelésben részesülő betegekkel, akiknél döntően már radikális műtét (Wertheim) történt (31,32). Az előző csoportban 30,4 hónappal a kezelést követően a betegek 84 %-ában daganatmentességet észleltünk, míg a magas aktivitású brachyterápiával kezelt betegek esetén 16,3 hónappal a kezelés után 90%-ban daganatmentesség volt tapasztalható.

LDR brachyterápiában részesült betegeknél annak ellenére, hogy negatív szövettan esetén is végeztünk ún. csonkbiztosító kezelést, 5 %-ban lehetett lokális kiújulást igazolni a 30,4 hó követési időben. Preoperatív HDR-AL kezelést követően viszont tumormentes műtéti preparátum esetén mindössze 1 %-ban igazoltunk lokális recidívát 16,3 hó követési időben, holott ezeknél a betegeknél csonkbiztosító posztoperatív sugárkezelésre nem került sor. Igaz, az utóbbi betegcsoportban a követési idő rövidebb volt.

HDR-AL brachyterápiában kezelési protokollunk ebben is különbözött a korábbtól, ezáltal is csökkentve az esetleges radiogén károsodások kialakulásának valószínűségét.

A biológiai azonosság kérdése LDR és HDR brachyterápia vonatkozásában régóta vizsgálat tárgyát képezi. Általánosságban igazoltnak látszik, hogy a dózisteljesítmény (dose rate) emelése jobb lokális tumor kontrollal jár, megfelelő frakcionálás esetén a későn reagáló normál szövetek (végbél, húgyhólyag) sugárkárosodása csökkenthető (50).

Az eltérő eredményt egyfelől az indokolhatja, hogy a két módszer közül a HDR-AL technika az eszköz külső rögzítésével biztonságos, szemben a manuális LDR technikával, ahol a hosszú kezelési idő alatt a hüvelyi kolposztát vagy tamponád nem tudja fixálni az eszközt. Ebből adódóan függetlenül attól, hogy mindkét módszer a pontra normálva adja a dózisértéket, a dozírozási hiba lehetősége nem zárható ki.

Másfelől a magas aktivitású forma intenzívebb lokális tumorpusztító hatással jár, mely szintén magyarázhatja a lokális kiújulások csökkenését. Ezen kívül vizsgálatunkban a HDR-AL kezeléseket követően a műtét rövidebb időn belül megtörtént (2 hét szemben 6 hét), így az esetlegesen visszamaradt daganatsejtek repopulációjára kevesebb idő maradt.

Korai stádiumú méhnyak rákos betegek terápiájában az onkológiai eredményességben saját vizsgálatunkkal nem találtunk (ekvivalens dozírozás mellett) szignifikáns eltérést az alacsony és a magas aktivitású brachyterápiás kezelési formák között, ugyanakkor összességében eredményeink az irodalmi adatokkal koherensnek

bizonyult (43). Továbbá azt is igazoltnak látom, hogy a HDR/LDR brachyterápiában az azonos biológiai hatást (A pontra számított összdózist) **0,54 +/-0,06-os szorzóval** lehet „konvertálni” (113,125). A HDR dózis értékének megállapításában a dózis redukciós faktort már a kezelések megkezdése idején figyelembe vettem, az akkor használatos sugárbiológiai megfontolásoknak megfelelően, amelyet a klinikum a későbbiekben „szerencsésen” igazolt.

Jelen munkám megírása során retrospektíve az LQ model alapján is számításokat végeztem a dózisok meghatározására és igazolást nyert, hogy a két kezelés BED értéke között a különbség nem nagy (17,05 Gy₁₀ illetve 26,84 Gy₁₀).

Ennek megfelelően megállapítom, hogy a frakcionált HDR-AL brachyterápia 2x5,5 Gy dózisa egyenértékű vagy jobbnak tartható a protrahált (folyamatos) LDR manuális brachyterápia 23,5 Gy dózisánál. Kritikusan ugyanakkor megjegyzendő, hogy mind a HDR, mind az LDR dózis emelése indokolt lehet a mellékhatások fokozódása nélkül, amelyre vonatkozóan HDR AL technikában jelenleg folyik a prospektív randomizált klinikai kutatás (122).

A korai méhnyak rák sugárkezelésének megválasztásakor további kérdés a műtét radikalitása és a részletes szövettan, benne mindenekelőtt a nyirokcsomó érintettség, a sebészi rezekció vonal tumormentessége, és a szöveti grading miként befolyásolja a posztoperatív sugárkezelés szükségességét.

További kérdés, hogy a szövettani negativitás ellenére is nem indokolt-e minden esetben a csonkbiztosító HDR-AL kezelés, melynek CTV-je kicsi, ebből eredően radiogén károsodás esélye alacsony. Saját beteganyagunk erre a kérdésre nem adott választ. Hasonlóan nem eldöntött kérdés – legalábbis saját beteganyagunk alapján -, hogy maradék daganat esetén nem elégséges-e a kis CTV-ére normált egyedüli csonkbiztosító HDR-AL brachyterápia, vagy célszerű ezt megavoltterápiával is kiegészíteni.

Beteganyagunkban maradék tumor esetén 75 méhnyakrákos nőbetegnél a posztoperatív HDR-AL brachyterápia és kismencedei megavoltterápia után 12 esetben alakult ki lokálrecidiva, szemben a 24 méhnyakrákos nőbeteggel, akik egyedül csonkbiztosító HDR-AL brachyterápiában részesültek és csak két esetben alakult ki lokálrecidíva.

Méhnyak rákban preoperatív üregi brachyterápia után - mások véleményével megegyezően- **a szövettani lelet a legfontosabb prognosztikai tényező**, ezen belül is a reziduális tumor nagysága, ami lehet: <1cm vagy ≤ 1cm, illetve > 1cm (43,49,76). A méhnyak anatómiai határát respektáló (IA2, IB1, IB2 stádiumú) mirigy, vagy laphámsejtes

karcinómákban a preoperatív brachyterápia a tumor megkisebbitéséhez, jelentős százalékban daganatmentességhez vezet (13,14,27).

A stockholmi Radiumhemmet adatai is erre utalnak: 185 méhnyak daganatos beteget értékelve IB, IIA stádiumában a preoperatív LDR intrakavitális brachyterápia után jelentős hányadban daganatmentesség volt, ezáltal a posztoperatív sugárkezelés elkerülhető és sugaras károsodások nem léptek fel (49). Posztoperatív sugárkezelést nyirokcsomó érintettség és a sebészi rezekciós vonalának érintettsége esetén végeztek, egyedül reziduális tumor fennállása esetén viszont nem (49).

Saját vizsgálatunkban a preoperatív HDR-AL kezelést követően 33,4 %-ban sikerült daganatmentességet elérni, amely szintén aláhúzza a kezelés létjogosultságát, hiszen a preoperatív brachyterápiás kezelés elsődleges célja éppen a tumormentesség elérése. A posztoperatív sugárkezelés indokoltsága ugyanakkor jelenleg sem eldöntött kérdés. Saját anyagunkban negatív műtéti preparátum után, ún. magas rizikójú betegek esetén (a primér tumor dedifferenciált, grade III karcinoma) posztoperatív kismencedei megavoltterápia és/vagy üregi HDR-AL brachyterápia történt, melyet követően lokális recidíva, illetve disszemináció mindössze egy esetben lépett fel. Kemoterápiás kezelésben egyetlen beteg sem részesült magas kockázat esetén sem, mivel az egyidejű radiokemoterápiás kezelések prospektív vizsgálata 1999-ben fejeződött be (112).

Ugyanakkor, amennyiben a műtéti preparátumban maradék daganat volt kimutatható, saját eredményeink alapján megállapítható, hogy posztoperatív sugárkezelésre feltétlenül szükség van. Ennek látszólag ellent mond, hogy a posztoperatív kombinált sugárkezelés ellenére 12 betegben lokális recidíva alakult ki és közülük 9 beteget disszemináció miatt elvesztettük.

A **műtét típusa** (szimpla hysterectomia és kétoldali adnexectomia szemben Wertheim műtét) és a lokális recidivák száma között saját beteganyagunkban összefüggést nem találtunk. Vizsgálatunkban paraaortális nyirokcsomó metasztázist a radikálisan operált betegek esetén nem észleltünk, ezért a posztoperatív megavoltterápia besugárzási céltérfogatának csökkentése miatt kizárólag a kismencede részesült irradiációban, a paraaortális régió besugárzása nélkül. Részben ezzel is magyarázható, hogy saját tapasztalatunk alapján az ún. rövid kurzusú, preoperatív HDR-AL üregi brachyterápia magas grádusú **radiogén mellékhatás nélkül** elvégezhető, mely a gyógyulási eredményességet javítja. Anyagunkban a kezelés hatásosnak bizonyult, hiszen **89%-ban a lokális kontroll jó** (recidivamentes), legalább öt éves utánkövetés alapján. 8,4 %-ban alakult ki

disszemináció, melynek oka nagy valószínűséggel nem a lokális hatású sugárkezelésben keresendő.

A fenti eredmények tükrében a korai stádiumú méhnyak rákok preoperatív üregi HDR brachyterápiájában célszerű még a referencia dózis és a CTV definíciójának kérdését is vizsgálni. A jelenlegi klinikai gyakorlatban a HDR-AL brachyterápia referencia dózisát leggyakrabban „A” pontra normálják (nem szervkonturra), mi is ezt tesszük, melyen belül a dóziseloszlás közel homogén (8. kép).

Ugyanakkor a porció rosszul oxigenizált, ún. bulky tumoraiban az „A” pontra normált referencia dózist a tumor jelentős része meghaladja, így ezáltal ez a terület aluldozírozott lesz. Ilyen esetekben a preoperatív üregi HDR-AL brachyterápiában célszerű CT, vagy MR alapú 2D/3D (dimenzionális) besugárzástervezéssel a CTV-re normálni a referenciadózist. Ez figyelembe veszi a daganat kiterjedését, ugyanakkor kérdéses, hogy a jelenleg rendelkezésünkre álló brachyterápiás besugárzás tervező programok mennyiben képesek az „A” ponthoz hasonlóan a CTV-re közel homogén dóziseloszlást számítani. A korábbiakban már említettem, magas rizikójú méhnyakrákban (ezek közé tartozik az ún. bulky tumorok is) 10 mm biztonsági terület a GTV-hez mindenképpen hozzáadódik.

A problémát látszólagosnak tekintem, mivel a brachyterápia CTV-je mindig kis volumenre értendő, melyre a besugárzó tervező programok ún. optimalizált dóziseloszlást tudnak számolni.

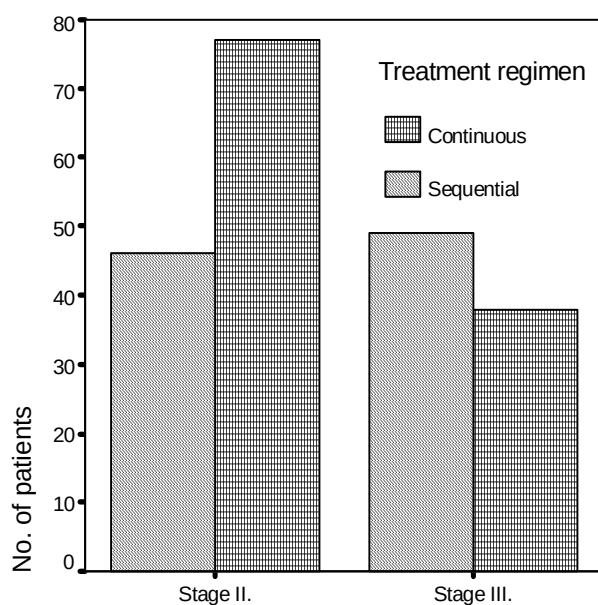
Megállapítható tehát, hogy FIGO IB1-IB2 stádiumú ún. bulky tumorban a HDR-AL brachyterápia hagyományos frakcionálásával sugárbiológiai okok miatt kevésbé hatásos kezelés, mert az „A” pontra normált hagyományos besugárzás tervezéssel a daganat jelentős része aluldozírozott lesz!

A fentieket összefoglalva megállapítható, hogy csak megfelelő tumorbiológia (lehetőség szerint nem nekrotizált Clark tumor) és anatómia, valamint lokálisan korai stádiumú cervix karcinomákban várható a lokális kontrol javítása preoperatív HDR-AL brachyterápia esetében. Frakció, illetve összdózis tekintve az általunk alkalmazott 2x5,5 Gy módosulhat magasabb dózistartományban, erre a jelenleg folyó prospektív randomizált vizsgálat adhat választ (122).

4. Primér (definitív) HDR-AL brachyterápia/megavoltterápia a lokálisan előrehaladott méhnyak rák (FIGO St.IIA/B-III A/B) kezelésében. Saját terápiás protokoll.

1991-től a FOK-ban kétkarú, nyitott prospektív klinikai kutatást kezdtünk FIGO St. IIA-B, IIIA-B méhnyak rák megavoltterápia/brachyterápia kombinációjával. Az új kezelési protokoll célja annak vizsgálata, hogy a radiokemoterápia vagy radiohyperthermia mellett megfelelő konformalitású és dózisu sugárkezeléssel milyen terápiás válasz (lokális kontroll) érhető el és ez milyen sugárkárosodással jár.

1991. január és 1996. december között 210 lokálisan előrehaladott méhnyak rákos nőbeteg közül HDR-AL brachyterápia/megavoltterápiában 95 (45%) nőbeteg a folyamatos formában, 115 (55%) nőbeteg a megszakításos formában részesült (25). Az alacsonyabb stádiumú betegek esetén (st. II) gyakrabban a megszakításos forma (63%), míg az előrehaladottabb méhnyak rákos nőbetegeknél (st. III) inkább a folyamatos brachyterápia/megavoltterápia (56%; $p=0,008$) alkalmazása történt (7. ábra).



7. ábra. Alkalmazott sugárkezelési forma a stádiumok függvényében

(No. of patients = betegek száma; continuous = folyamatos; sequential = megszakításos; treatment regimen = kezelési forma; stage = stádium)

A két sugárkezelési forma jellemzői:

A. Folyamatos (continuous) HDR-AL brachyterápia és megavoltterápia: „A” pontra normált 5x6 Gy HDR-AL kezelés hetes szünetekben, **egyidejűleg** a köztes napokon kismedence megavoltterápiával az „A” pontra számított összdózis 68-70 Gy-ig, „B” pontra számított összdózis 52-54 Gy-ig **35 napos** összkezelési időben.

B. Megszakításos (sequentialis) HDR-AL brachyterápia és megavoltterápia: bevezető HDR-AL „A” pontra normált 4x8 Gy hetes szünetekben, **melyet követ** a kismedence megavoltterápia „A” pontra számított összdózis 68-70 Gy-ig, „B”pontra számított összdózis 52-54 Gy-ig **56 napos** összkezelési időben.

A megavoltterápiát 56 beteg esetében 1,25 MV energiájú telekobalt besugárzással, 154 beteg esetében 6-18 MV energiájú lineáris gyorsítóval végeztük, 2D-3D (dimenzió) CT alapú besugárzás tervezéssel (boksztéchnika 40 Gy-ig, majd opponáló mezők használatával brachyterápiának megfelelően a középvonal kihagyásával dózis komplettálás 68-70 Gy-ig).

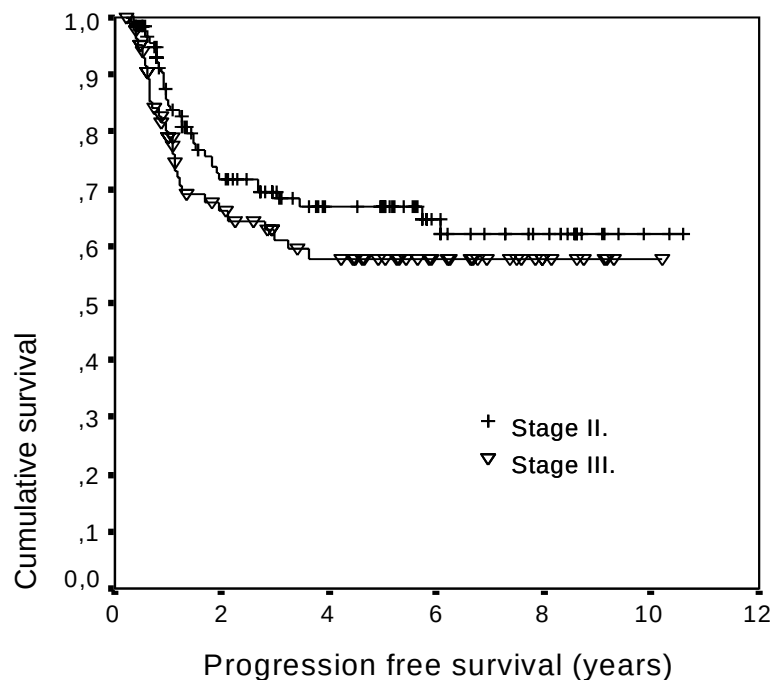
A két sugárkezelési forma kombinációjában a HDR-AL brachyterápia/megavoltterápia „A” és „B” pontra számított összdózisai azonosak voltak, viszont az összkezelési időben lényeges különbség volt: 35 nap szemben 56 nap.

A vizsgálatba bevont valamennyi beteg Karnofsky státusza ≥ 70 volt. A sugárkezelés eredményességét átlag 3,7 év (median: 3,4 év) utánkövetési időben (konfidencia intervallum 2,5-4,2 év) értékeltük. A betegeket a kezelést követően az első évben háromhavonta, később félévente ellenőriztük klinikailag és képalkotó módszerekkel. A helyi kiújulást minden esetben szövettanilag és/vagy citológiaiilag igazoltuk.

A statisztikai vizsgálatokhoz a BMDP programcsomag (Biometrics Department, University of California, Los Angeles, USA) Solo 3.1 verzióját használtuk. A túlélés valószínűségét Kaplan és Meier ajánlásának megfelelően értékeltük. Fisher exact teszttel vizsgáltuk a prognosztikai faktorok és a túlélés összefüggését. A kezelés eredményességét a lokális kontroll (LC) és a tünetmenetesség (angol terminológia szerint: progression free survival: PFS) alapján minősítettük. Egyváltozós (univariációs) analízisre a log-rank tesztet, többváltozós (multivariációs) analízisre a Cox regressziós tesztet használtuk.

4.1. Lokális kontroll és progressziómentesség a stádium függvényében

Saját beteganyagunkban stádiumok szerint bontva az eredményességben szignifikáns különbséget nem találtunk. A folyamatos sugárkezelést követően az 5 éves progressziómentes túlélés 71 %, a megszakításos formában pedig 56 % volt (8. ábra).

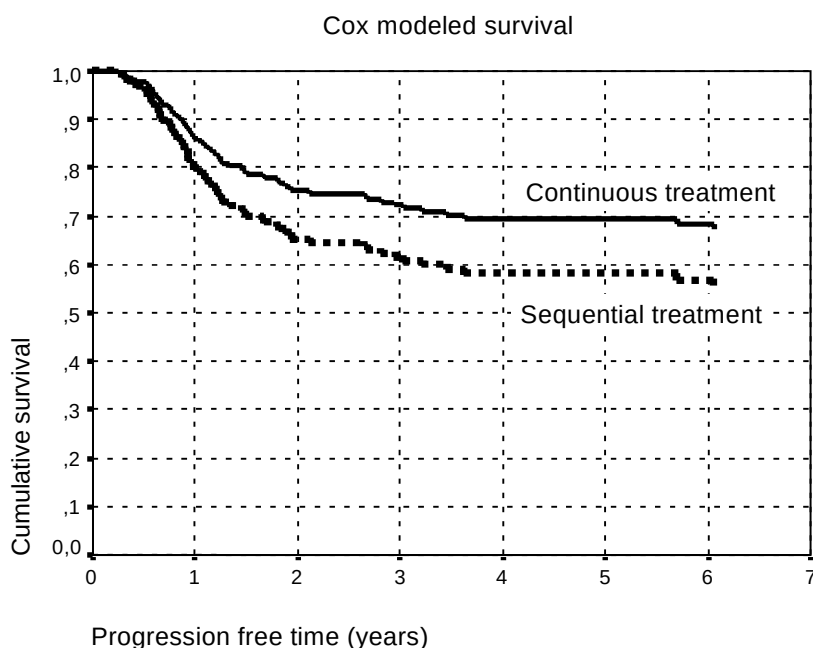


8. ábra. Sugárkezelés eredményessége a stádiumok függvényében.

progression free survival (years) = progressziómentes túlélés (évek); cumulative survival = össztúlélés; stage (stádium)

4.2. Lokális kontroll és progressziómentesség a kezelési forma függvényében

Cox regressziós teszt felhasználásával (amelynek segítségével az eredményességet a stádiumok és a daganatkiterjedés függvényében értékeltük) azt találtuk, hogy a folyamatos kezelési formával jobb eredmény érhető el, s ez stádiumoktól független volt (9. ábra).

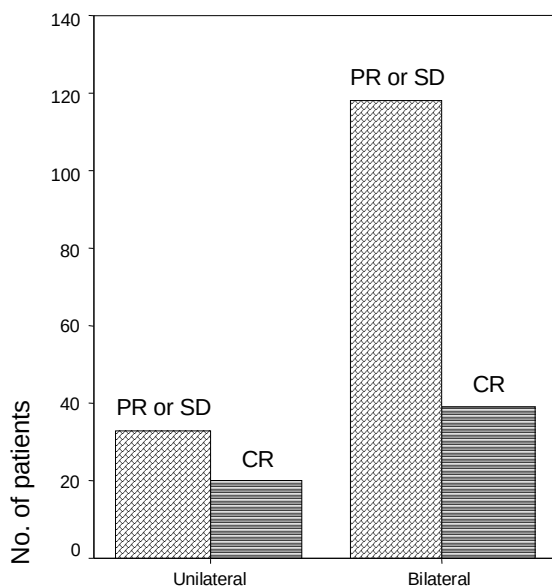


9. ábra. Sugárkezelés eredményessége az alkalmazott sugárkezelési forma függvényében
 progression free time (years) = progressziómentes idő (évek); cumulative survival
 =össztúlélés;Cox modeled survival=Cox model szerinti túlélés; continuous
 treatment= folyamatos kezelés; sequential treatment=megszakításos kezelés

4.3. Sugárkezelés eredményessége a parametrium érintettség függvényében

A két besugárzási protokoll eredményességét a parametrium érintettség oldaliséga alapján is vizsgáltuk. Az első kontroll alkalmával sokkal több olyan betegnél észleltünk egyoldali parametrium infiltráltság esetén CR-t, mint akiknél a kezelés megkezdése előtt kétoldali parametrium érintettség állt fenn (38 % illetve 28 %) (10.ábra).

Egyváltozós és többváltozós analízissel is a különbség szignifikáns volt. Az Odds ráció (OR) 0,38 , a konfidencia intervallum (CI) 0,15-0,95 volt.



10. ábra Sugárkezelés eredményessége az egyoldali vagy kétoldali parametrium érintettség függvényében. No.of patients = betegek száma; CR: complete remission = teljes gyógyulás, PR: partial remission = részleges gyógyulás; SD: stable disease = változatlan betegség; unilateralis = egyoldali, bilateralis = kétoldali.

4.4. Onkológiai eredményesség/mellékhatások vizsgálata sugárbiológiai alapokon

A folyamatos és a megszakításos besugárzási séma azonos sugárfizikai dózisértéket és dóziseloszlást reprezentál, amely ugyanakkor nem magyarázza az összdózisban belül eltérő HDR-AL frakciódózisokból eredő különböző terápiás választ/mellékhatásokat, vagyis biológiai hatást. A lokális kontrollt (onkológiai eredményességet) és a késői sugárkárosodások valószínűségét az ún. lineáris quadratikus model segítségével is értékeltem. Ismert az ún. azonos hatásosság, vagy az „isoeffect” fogalma, amelyet az α/β értékéből számított BED jelöl (46). A BED értékek alapján a terápiás választ (lokális kontroll/sugaras károsodások) sugárbiológiai alapokon lehet értelmezni. A BED értéke hasznosabb információt ad a fizikai dózisonál, mindenekelőtt a szöveti tolerancia dózisának meghatározására, mivel figyelembe veszi az egész sugárkezelési időt, az egyes frakciók dózisát, sőt annak kezelés közbeni esetleges változását is.

Saját beteganyagunk kezelési sémáit ezek után a fizikai dózis mellett az α/β , illetve a BED értéke alapján is vizsgáltam.

Megszakításos HDR-AL brachyterápia/megavoltterápia

19x2 Gy megavoltterápia + **4x8 Gy HDR-AL brachyterápia**

$$\alpha/\beta = 3 \text{ (későn reagáló épszövet)} = \text{BED} = 180,6 \text{ Gy}_3$$

$$\alpha/\beta = 10 \text{ (korán reagáló tumor)} = \text{BED} = 103,2 \text{ Gy}_{10}$$

Folyamatos HDR-AL brachyterápia/megavoltterápia

20x2 Gy megavoltterápia + **5x6 Gy HDR-AL brachyterápia**

$$\alpha/\beta = 3 \text{ (későn reagáló épszövet)} = \text{BED} = 156,6 \text{ Gy}_3$$

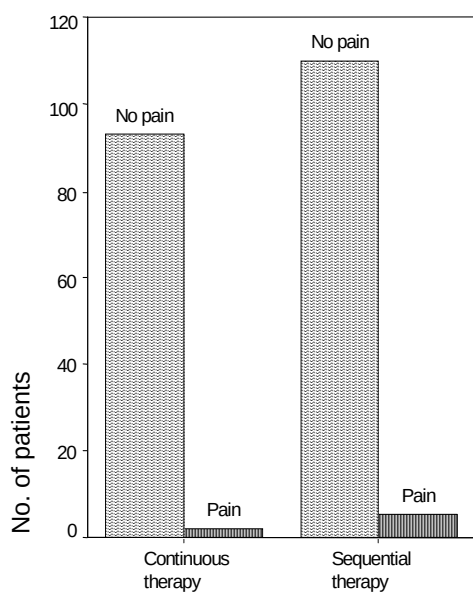
$$\alpha/\beta = 10 \text{ (korán reagáló tumor)} = \text{BED} = 96 \text{ Gy}_{10}$$

4.5. Végbél és húgyhólyag sugaras mellékhatása

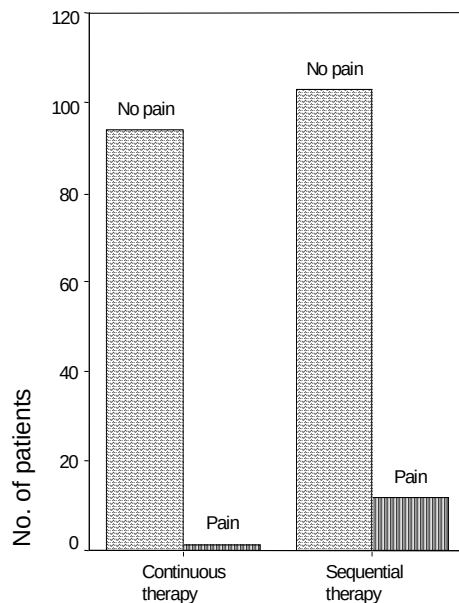
A méhnyakrákos betegek irradiációs kezelését követően leggyakrabban a húgyhólyag és a végbél radiogén mellékhatásai alakulnak ki, ritkábban a vékonybél sugárreakcióit észlelhetjük (ez utóbbi elsősorban a besugárzott céltérfogat függvénye). A gyakorlat általában a kismedencei célterületben a mező felső határa az LIV-V csigolya között van, amennyiben ettől alacsonyabb a mező felső határa, úgy a vékonybél-sérülések száma csökken (66).

Vizsgálatunkban a kezelést követően előforduló korai (akut) és késői (krónikus) húgyhólyag és végbél sugárkárosodásokat is tanulmányoztuk. A sugaras mellékhatásokat az RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) és EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) ajánlása alapján értékeltük (58,143).

A húgyhólyag korai sugaras mellékhatása 7 betegben fordult elő (3,3%), ugyanakkor korai végbélkárosodást 13 betegben (6,2%) észleltünk (11. ábra).

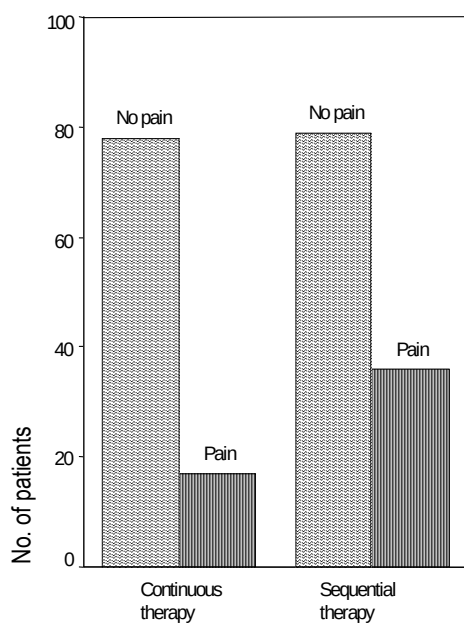


11. ábra Alkalmazott sugárkezelési forma/végbél korai sugárkárosodása

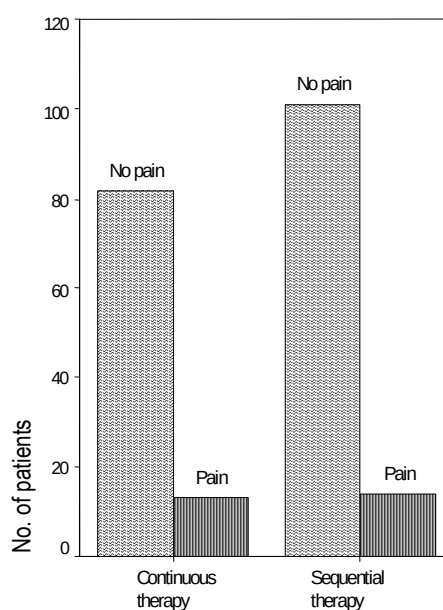


Alkalmazott sugárkezelési forma/ húgyhólyag korai sugárkárosodása

Késői mellékhatás a húgyhólyag vonatkozásában 27 betegben (12, 9%), késői végbél irradiációs toxicitás 53 betegben (25,2%) volt tapasztalható, melyek konzervatív kezelésre gyógyultak. Két betegben (0,95%) késői súlyos vékonybélkárosodás fordult elő, ezekben az esetekben sebészeti beavatkozásra is szükség volt (12. ábra).



12. ábra Alkalmazott sugárkezelési forma/végbél késői sugárkárosodása



Alkalmazott sugárkezelési forma/ húgyhólyag késői sugárkárosodása

A kezelési forma függvényében is értékeltük a sugaras mellékhatásokat. A végbél késői radiogén károsodásának előfordulása a két kezelési protokoll közül a megszakításos formában kétszer olyan magas volt, mint a folyamatos besugárzási formánál, és ez szignifikánsnak bizonyult ($p=0,037$). Az OR 2,091, a CI 1,085-4,030 volt.

A végbél korai reakciója szintén a megszakításos formában fordult elő nagyobb számban (0,007). Húgyhólyag vonatkozásában sem a korai, sem a késői mellékhatások előfordulása nem különbözött a két kezelési formában ($p=0,46$ és $p=0,837$).

Vizsgáltuk azt is, hogy egy adott betegben milyen kapcsolat van az egyes szervek sugaras károsodása között. Megállapítottuk, hogy a korai végbél és a korai húgyhólyag radiogén mellékhatásainak együttes előfordulása gyakori ($p=0,062$). Hasonló kapcsolatot találtunk a késői mellékhatások (végbél és hólyag) együttes előfordulásában is ($p=0,058$). Tanulmányunkban vizsgáltuk azt is, hogy a korai sugaras mellékhatással bíró betegeknél milyen gyakorisággal lehetett késői mellékhatás kialakulására számítani. Hét beteg esetén észleltünk korai húgyhólyag károsodást, és közülük egynél alakult ki késői hólyagkárosodás. Ugyanakkor azoknál a betegeknél, akiknél késői húgyhólyag mellékhatás volt észlelhető, megelőzően nem fordult elő akut reakció.

A 13 korai végbél sugárkárosodást mutató beteg közel felénél késői rektum mellékhatás is tapasztalható volt, a kapcsolat a két esemény között szignifikáns is volt ($p=0,022$).

Az eredményeket összefoglalva megállapítható, hogy mindkét kezelési sémában tumorra vonatkozóan közel azonos BED értékekkel (105,6 Gy illetve 96 Gy) azonos lokális kontrollt tudtunk elérni. Ugyanakkor a 4x8 Gy HDR-AL frakcionálással (magasabb frakciódózis) számított 180,3 Gy₃-s BED a magasabb számú végbél késői sugaras károsodással társult, szemben az 5x6 Gy HDR-AL frakcionálás (alacsonyabb frakciódózis) alapján számított 156,6 Gy₃-s BED értékkel.

4.6. Megbeszélés

Az előrehaladott méhnyakrák kezelésében a megavoltterápia és azt kiegészítő brachyterápia az elfogadott kezelési forma, ezen belül gyakoribb a megavoltterápiát követő szűkebb célterületben hatásos brachyterápia, de létezik fordított sorrend is (113). A brachyterápiát manapság nagyobb részt a HDR-AL technika jelenti, melynek frakciódózisai 4,2Gy - 8Gy közötti értékek között változik a végbél és húgyhólyag sugárterhelésének csökkentése céljából.

Közel 15 éve kezdődtek azok a klinikai kutatások, melyek a lokálisan előrehaladott méhnyak rákban a sugárkezelést kiegészítő, ún komplementer terápiás formák előnyeit bizonyítják. Ezek között a sugárkezelést követő mély hyperthermia vagy az egyidejű (concomittans) kemoterápia igazolta, hogy a terápiás választ, vagyis lokális kontrollt javítja a radiogén mellékhatások emelkedése nélkül (38,40,99,151).

A radiohyperthermia hatásos mindenekelőtt a felszínesen elhelyezkedő szolid tumorban és metasztázisban. A lokálisan előrehaladott méhnyak rákban a mély hyperthermia hatása csak bizonyos volumenben belül várható, ahol a 41C° körüli izotermia és a homogén dóziseloszlás biztosítható. Van der Zee vizsgálatai alapján ismert, hogy a radioterápiával kombinált mély hyperthermia onkológiai eredményessége előrehaladott stádiumban összevethető az egyidejű radiokemoterápiával, mindenekelőtt citosztatikus kezelés kontraindikációja esetén, és kevesebb számú mellékhatással jár (38,73,151).

Az egyidejű radiokemoterápia az egyedüli radioterápiával szemben ugyanakkor a lokális kontrollban és progressziómentességben, valamint a 3-5 éves tünetmentes túlélésben a korai stádiumokban (FIGO St.IA2, IB-IIA) szignifikáns javulást nem hozott. Ezzel szemben a lokálisan előrehaladott stádiumokban >FIGO St. IIB az egyidejű radiokemoterápia az egyedüli radioterápiával szemben a lokális kontroll alapján jobb eredményeket biztosít (73% illetve 53%, illetve 64 % illetve 39%). Az eredményesség objektív értékelését ugyanakkor nehezíti, hogy viszonylag kevés randomizált vizsgálat történt stádiumok, valamint kemoterápiás kombinációk alapján külön választva, egyedül a sugárkezelés összdózisa volt a tanulmányokban konstans. A korai és késői radiogén mellékhatások az egyidejű radiokemoterápiában mérsékelten emelkedtek, ugyanakkor a hematológiai mellékhatások értelemszerűen jelentős számban jelentkeztek. A concomittans citosztatikus terápia a jelenleg általánosan elfogadott dózisban (40mg/m² cisplatin) sok esetben nem fejezhető be az ajánlott összdózisig. Ezáltal a terápia a 3-4. ciklusú gyógyszeres kezelést követően csak az irradiációval folytatódik (99). Saját vizsgálatainkkal 118 beteg adatai alapján megállapítottuk, hogy 30 mg/m² cisplatin adásával a hematológiai mellékhatások minimum 4 ciklus után a kezelést nem kellett megszakítani, és az onkológiai eredményesség jó (40). Ellenkező esetben a magasabb grádusú hematológiai mellékhatások kialakulásának a valószínűsége megnő, ekkor a kombinált kezelés megszakítására kényszerülne a klinikus, amely azonban az összkezelési idő növekedésével jelentősen rontaná a LC-t. Ennek elkerülése végett a lokálisan előrehaladott stádiumokban a radiokemoterápiás sémák vizsgálata és értékelése még napjainkban is folyamatos, tehát az egyedüli brachyterápia/megavoltterápia változatlanul indokolt.

Saját vizsgálatunkban a lokálisan előrehaladott méhnyak rákban az egyedüli brachyterápia és megavoltterápia kombinációját tanulmányoztam, célul tűzve a radiohyperthermia és/vagy egyidejű radiokemoterápia eredményességét elérni vagy azt meghaladni, mind a lokális kontroll, mind a progressziómentesség és tünetmentes túlélés alapján.

Előrehaladott stádiumú, de nem metasztatikus méhnyak rákokban a sugárkezelés hatásosságát a közlemények szinte kizárólag a fizikai dózisok függvényében értékelik, - IIA-B stádiumban A pontra számított alacsonyabb fizikai dózist ajánlanak, mint IIIB stádiumban (52,129). 210 nőbetegünk statisztikai analízise alapján ezzel szemben egyértelműen megállapítható, hogy a biológiai dózis informatívabb a fizikai dózissal, mivel α/β érték alapján számított BED a sugárkezelés hatásosságát jobban fejezi ki.

Emiatt a prospektív nyitott kutatást az alábbiak szerint értékelem:

4.6.1. Onkológiai eredményesség vizsgálata sugárbiológiai alapokon

Méhnyakrák kezelésében az LDR brachyterápiát több mint száz éve használják jó eredménnyel (97) A HDR-AL technika megjelenését követően megkezdődött a két módszer eredményességének összehasonlítása. A korai tanulmányokban a HDR technika onkológiai eredményessége összevethető volt az LDR-vel, a késői normális szöveti toxicitás azonban magasabbnak tűnt (94). Később több randomizált, multicentrikus vizsgálat igazolta (amelyekben alacsonyabb frakciódózisú és nagyobb frakciószámú brachyterápiás kezeléseket végeztek), hogy a túlélésben, a lokális kontrollban és a kezelés mellékhatásaiban a HDR kezelések az LDR kezelésekkal ekvivalensnek tekinthetők (42,54,64,105,107,113).

Méhnyak tumorok kezelésében a klinikai gyakorlatban az alkalmazott terápiás sémák széles skálája ismert. Az ABS (American Brachytherapy Society) 315 intézet adatait feldolgozva egy bizottságot hozott létre, amely ajánlásokat fogalmazott meg a külső sugárkezeléssel kombinált HDR-AL brachyterápia frakcionálására, hozzátéve, hogy a terápiás protokollok jelentős részének biztonságos alkalmazásához még további, multicentrikus randomizált vizsgálatok szükségesek (115).

Saját vizsgálatunkban az eredményességet és a kezelés radiogén mellékhatásait több szempont alapján is vizsgáltam:

4.6.2. Összkezelési idő (overall treatment time: OTT) szerepe

A frakcionált sugárterápia során a klonogén sejtek repopulációja az egyik legfontosabb prediktív faktor, amely befolyásolja a helyi tumorkontrollt (60,108).

Méhnyak rákban Perez, és munkatársai vizsgálták először az összkezelési idő és a kismencedei kiújulás összefüggését megállapítva, hogy bizonyos kezelési időn túl ennek valószínűsége emelkedik (129). Petereit és munkatársainak részletesebb analíziséből tudjuk, hogy 55 napon túli összkezelési idő a stádiumtól függően a kismencedei kiújulás veszélyét emeli (130). Girinsky és munkatársai ezen túl még azt is igazolták, hogy a megavoltterápia és brachyterápia közti szünet, valamint az összkezelési idő együttesen képesek a sugárkezelés eredményességét befolyásolni, normális haemoglobin érték esetén (74,108). Véleményük szerint az optimális összkezelési időn belül célszerű, ha a két sugárkezelési forma egymást szünet nélkül követi.

Az irodalomban méhnyak rákok sugárkezelésekor a legrövidebb kezelési időtartam a 35 nap, ezen belül már az OTT-t nem célszerű csökkenteni, mivel a sugaras károsodások, dominánsan gasztrointesztinálisok már emelkedést mutattak (142).

Az ABS ajánlásában a külső sugárkezelés és a HDR brachyterápia összkezelési ideje lehetőség szerint nyolc hetet ne haladja meg, mivel ezáltal úgy a mellékhatások, mind a lokális kontroll és a gyógyulás valószínűsége csökkenhet (74,129,130).

Ugyanakkor empirikus okoknál fogva –sugárbiológiai megfontolások miatt- a folyamatos kezelésben általában a HDR-AL kezelést 5 frakcióban végeztük, megegyezően az ABS javaslatával (113). Természetesen dózisemelésre stádium függvényében beteganyagunkban sem tettünk kísérletet, mert véleményünk szerint a 85-90 Gy brachyterápia és külső sugárkezelés összdózisa jelentős számú késői mellékhatás jelentkezésével járt volna.

Saját vizsgálatunkban a kezelés eredményessége (az 5 éves PFS) megegyezik az irodalomban található adatokkal, de a folyamatos és a megszakításos forma között már találtunk statisztikai különbséget (71% szemben 56%). Orton és munkatársai metaanalízist végeztek HDR-AL kezelésben részesített méhnyakrákos betegeken, 4283 nőbeteg adatait feldolgozva az 5 éves túlélés 61,2 % volt (124). Annak ellenére azonban, hogy az összkezelési idő/sugárterápiás válasz összefüggése a mi beteganyagunk alapján nem volt statisztikailag igazolható, (holott ez várható lett volna tekintettel arra, hogy a HDR-AL brachyterápia/megavoltterápia folyamatos formája 35 napig, a megszakításos formája 56 napig tartott), de az a tendencia kiemelendő, hogy a rövidebb OTT-vel jellemezhető irradiációs protokoll esetén magasabb volt az 5 éves PFS.

4.6.3.. HDR-AL brachyterápiás dózisok és brachyterápia/ megavoltterápia közötti idő

Előrehaladott méhnyak rákok kezelése során az összdózis/BED bizonyos tartományon belüli emelését a lokális kontroll közel lineáris javulása követi. Ennek igazolását látom a 210 HDR-AL brachyterápia/megavoltterápiában részesített FIGO St. IIA-B, IIIB méhnyak tumoros nőbeteg statisztikai analízisével, sugárbiológiai számításokkal is alátámasztva (26).

Ugyanakkor a sugárkárosodások (vékony és vastagbelek, húgyhólyag stb) száma és súlyossága is közel lineárisan emelkedik, melyet stádiumok szerint bontva többek között Busch és munkatársai vizsgáltak (52). Az összdózison belül azt is célszerű vizsgálni, hogy a klinikai eredményességet döntően a brachyterápia vagy a megavoltterápia dózisa miként befolyásolják (74, 97, 98).

Klinikai gyakorlatunkban tumormorfológia és kiterjedés alapján nem változtattunk a HDR-AL brachyterápia és külső sugárkezelés dózisaiban annak ellenére, hogy fibrotikus vagina, bulky tumorok, illetve cervixnyílás feltárásának nehézsége esetén értelemszerűen javasolható azonos összdózison belül a külső sugárkezelés dózisének emelése (113).

Az eltérő frakcionálás, valamint a brachyterápia és megavoltterápia sorrendisége, illetve a közöttük levő eltérő időintervallum különböző sugárbiológiával társul.

A vizsgált két irradiációs protokoll fizikai összdózisa azonos volt, a lineáris-quadrátikus model szerint (az [1] egyenlet alapján) a folyamatos séma tumorra vonatkoztatott értéke $BED=96\text{ Gy}_{10}$, a megszakításos formánál pedig $103,2\text{ Gy}_{10}$. Látható, hogy a kétféle irradiáció biológiai dózisa is gyakorlatilag hasonló, azaz a kezelések eredményességében látott különbséget önmagában a BED értékekkel nem magyarázhatjuk.

A frakcionálásban levő különbségekkel sem indokolhatóak a kapott adatok, hiszen a magasabb frakciódózisú megszakításos séma 5 éves PFS értéke alacsonyabb volt a folyamatos formához képest.

Ismert, hogy a dózisirata emelésével a lokális kontroll növelhető a daganatsejtek repopulációjának gátlása révén. Vizsgálatunkban mindkét kezelés magas aktivitású sugárforrással Ir^{192} történt, így a különbségek ezzel sem magyarázhatóak.

A lehetséges okok között, az összkezelési idő különbözősége mellett ismételt meg kell említeni, hogy a folyamatos besugárzási protokollt elsősorban előrehaladottabb stádiumú betegek esetén alkalmaztuk. Elképzelhető, hogy amennyiben azonos stádiumú betegnél

vizsgáltuk volna a két sémát, az onkológiai eredményességben a szignifikancia szint is magasabb lett volna.

Lokálisan előrehaladott stádiumú betegek esetén több intézetben dóziseszkalációt végeznek, mely értelemszerűen magasabb számú irradiációs toxicitással jár (46,72). Vizsgálatunkban ennek elkerülése céljából st. III esetén nem történt dózisemelés.

4.6.4.. Lokális kontroll és progressziómentesség a stádium függvényében

Saját beteganyagunkban az onkológiai eredményességet stádiumok szerint bontva is értékeltük. Megerősítheti a fentieket az a tény is, hogy a különböző stádiumokra bontva (IIA, IIB1, IIB2, IIIA, IIIB) a folyamatos kezelési formával minden esetben magasabb volt a LC és a PFS (bár statisztikai különbség ezekben az esetekben sem tudtunk kimutatni).

4.6.5. Lokális kontroll és progressziómentesség a kezelési forma függvényében

A LC-t és a PFS-t Cox regressziós analízis felhasználásával (amelyben az eredményességet a stádiumok és a daganatkiterjedés függvényében) is értékeltük, így is bizonyítható volt, hogy a folyamatos kezelési formával jobb eredmény érhető el, és ez stádiumoktól független volt.

4.6.6. Sugárkezelés eredményessége a parametrium érintettség függvényében

A parametriumok tumoros érintettsége alapján ábrázolt eredményesség látszólag ellentmondásos, mivel a kétoldali tumoros parametrium érintettség esetén rosszabb eredmény volna várható, de saját beteganyagunk alapján éppen ennek ellenkezője igazolódott, az általunk használt mindkét primér sugárterápiás formában.

Ismételten szükségesnek tartom hangsúlyozni, hogy a lokálisan előrehaladott stádiumokban (így kétoldali parametrium érintettség esetén is) nagyobb számban történt folyamatos brachy/megavoltterápia rövidebb összkézelési időben. Vagyis **a parametran infiltráció mértéke a primer sugárkezelés esetén nem számít önálló prognosztikai tényezőnek.**

4.6.7. Sugárkezelések mellékhatásainak vizsgálata sugárbiológiai alapokon

Az irradiáció hatására kialakuló korai és késői mellékhatásokat az egészséges szövetek sugárérzékenysége határozza meg. A sugárkárosodások megjelenési ideje, súlyossága és lefolyása több tényező kölcsönhatásától függ. A speciálisan „szervezett” parenchymasejtek, a kapilláris endothelsejtek, illetve a kötőszövet fibroblaszt sejteinek károsodását követően jelennek meg a szövetre jellemző sugárreakciók. Egyetlen szöveten belül egyidejűleg eltérő latenciáidővel több különböző típusú sejt is károsodhat, ezért többféle mellékhatás is előfordulhat. A tünetek megjelenési időpontja az őssejtek és a terminalisan differenciálódott sejtek élettartamától, migrációs kapacitásától és azok megújulásától függ.

Besugárzást követően a 90 napon belül megjelenő sugármellékhatásokat korai, azon túl késői toxicitásnak hívjuk. A korai mellékhatások súlyosságát elsősorban a terápia során leadott összdózis és a kezelés ideje, a késői mellékhatásokat viszont a frakciódózis nagysága határozza meg.

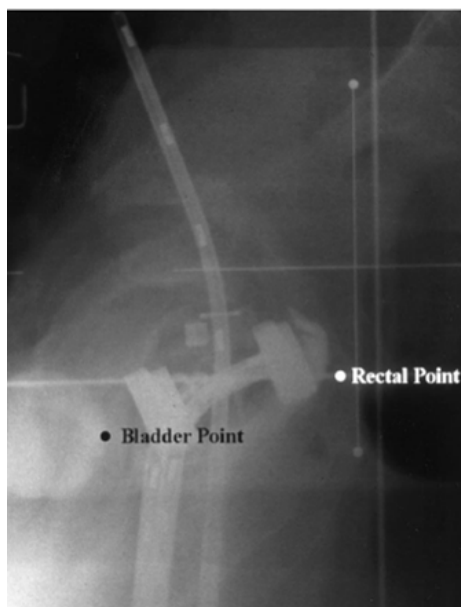
Wang és munkatársai előrehaladott méhnyak karcinómában a különböző frakciódózisú HDR-AL brachyterápia α/β , illetve BED értékeivel sugárbiológiai alapon magyarázták a lokális kontrollt és a sugaras mellékhatásokat (156). Közleményükben évek múltával a késői mellékhatások jelentős csökkenésére lettek figyelmesek, amelynek oka a kevéssé súlyos, reverzibilis sugárkárosodások spontán gyógyulása volt, változatlan lokális kontroll mellett.

Saját vizsgálatunkban a lokálisan előrehaladott méhnyakrákos betegek irradiációs kezelését követően kialakult húgyhólyag és a végbél radiogén mellékhatásait tanulmányoztuk. A sugaras mellékhatásokat az RTOG és az EORTC ajánlása alapján értékeltük (58,143).

Megállapítottuk, hogy beteganyagunkban a végbél korai és késői mellékhatásainak kialakulási gyakorisága magasabb a húgyhólyaghoz képest. Az irodalmat áttekintve mások is hasonló eredményre jutottak méhnyakrákos betegek definitív sugárkezelését követően. Ferrigno és munkatársai szerint a hólyagsérülések alacsony incidenciája a méhnyakdaganatok HDR-AL brachyterápiás kezelését követően azt sugallhatja, hogy sugárkezelés során a húgyhólyag toleranciája relatíve magasabb, mint a gasztrointesztinális traktusé (97). Ez lehet az oka annak, hogy a méhnyakrákos betegek irradiációs kezelését követően a különböző súlyosságú radiogén hólyagsérülések és a BED kapcsolatáról gyakorlatilag nem található irodalmi adat. Retrospektív vizsgálatokban a korábban alacsony dózisintenzitású brachyterápiás kezelésben részesített betegek esetén többen 75 Gy-nek

állapították meg a küszöbdózist, ami felett a késői húgyhólyagkomplikációk emelkedését figyelték meg (az LQ model szerint ez **125 Gy₃**-nek felel meg).

A végbél sugárreakciói a leggyakrabban előforduló radiogén mellékhatások méhnyakrákos betegek sugárkezelését követően. A komplikációk és a BED kapcsolatát többen vizsgálták. LDR szériákat követően az általános gyakorlat szerint a végbélre vonatkoztatott összdózis általában a **70 Gy**-t nem haladta meg. Ez HDR-AL kezelésekre számítva az LQ model szerint **120 Gy₃**-nek felel meg (66). Clark és munkatársai az ICRU 38 által definiált rectum referencia pontra vonatkoztatva 125 Gy₃-nek találták a küszöbdózist, amely felett a magasabb grádusú késői mellékhatások szignifikánsan megemelkedtek (55). Ogino és munkatársai vizsgálatukban ugyanezt a BED értéket jelölték meg küszöbdózisként (121) (11. kép).



11. kép Az ICRU 38 által definiált húgyhólyag (bladder point) és végbél (rectal point) referencia pont elhelyezkedése HDR-AL kezelés lokalizációs felvételén

Saját vizsgálatunkban késői végbél mellékhatás 25%-ban fordult elő, késői húgyhólyagsérülés pedig 12,9%-ban. Irodalmi adatok hiányában ezeket az eredményeket tételesen nem tudtam összehasonlítani másokéval. Mindkét szervre vonatkoztatva a BED értékek alacsonyabbak voltak az ajánlott küszöbdózisnál. Ez magyarázhatja, hogy kezeléseinket követően nem észleltünk magas fokú radiogén toxicitást sem a húgyhólyag, sem a végbél vonatkozásában.

Vizsgáltuk azt is, hogy korai végbélreakció megjelenése mellett milyen gyakorisággal fordult elő korai húgyhólyag mellékhatás, illetve ugyanezt elemeztük a késői sérüléseknél is. Mindkét esetben (korai, illetve késői toxicitás) szignifikánsnak találtuk a kapcsolatot a két esemény bekövetkezése között. A különböző szervek sugárreakcióinak egyidejű előfordulásakor felmerülhet a fokozott egyéni sugárérzékenység, mint lehetséges magyarázat, jóllehet ez mindössze az átlag populáció 5%-ában valószínűsíthető (25). Mivel vizsgálatunkban erre vonatkozóan külön radiobiológiai assayt nem végeztünk, így csak felételezni tudjuk ennek meglétét az egyes betegekben, hiszen a sugárkárosodások több rizikószerven való együttes előfordulását betegeink esetén kevesebb, mint 5 %-ban tapasztaltuk.

Tanulmányunkban elemeztük azt is, hogy a korai mellékhatásokat követően milyen gyakorisággal alakultak ki késői mellékhatások egy adott betegen. Hét korai húgyhólyag károsodással bíró beteg közül csak egyben fordult elő késői hólyagkárosodás, illetve 13 korai végbél sugárkárosodást mutató beteg közel felénél késői mellékhatás is kialakult. A sugárbiológiában a korai és késői mellékhatások mellett létezik egy harmadik csoport is: a következményes késői mellékhatások. Korábban úgy gondolták, hogy a korai mellékhatások súlyosságából nem lehet következtetni a késői mellékhatások megjelenésére és annak esetleges súlyosságára sem. Mára ez az elmélet megdőlni látszik, elsősorban a dóziseszkalációs tanulmányoknak köszönhetően, ahol a korai mellékhatások olyan súlyosak voltak, hogy közvetlenül késői károsodásokban mentek át. Ezekben az esetekben a korai sugárkárosodás mértékétől függően léptek fel a késői károsodások. Saját vizsgálatunkban azonban súlyos (grade 3-4) akut mellékhatás nem fordult elő, ezért a késői mellékhatások nem tekinthetők következményes késői mellékhatásoknak, kialakulásuk függetlennek tartható a korai reakciók megjelenésétől.

Az összkézelési idő nemcsak az onkológiai eredményesség (lokális kontroll) vonatkozásában meghatározó, hanem a mellékhatások előidézésében is fontos szerepet játszik. **Ha a kezelés ideje csökken, az akut mellékhatások gyakorisága emelkedik.** Erre utal Serkies és munkatársainak közleménye is, akik 32-36 nap összkézelési időben „A” pontra számított 80 Gy összdózisú megavoltterápia és LDR brachyterápiával beteganyagukban igen magas számban érték el súlyos, korai sugaras károsodásokat (142). Saját vizsgálatunkban is tanulmányoztuk az irradiációs mellékhatásokat az eltérő összkézelési idejű formák függvényében. A végbél korai reakciója a megszakításos formában fordult elő nagyobb számban, a húgyhólyag korai sugárkárosodásának előfordulása viszont nem különbözött a két kezelési formában. Mivel a két besugárzási

forma esetén a BED értékek közel egyformák voltak a korai sugárkárosodásokra számítva (103,2 Gy₁₀ illetve 96 Gy₁₀) ezért a fenti jelenség nehezen magyarázható.

A késői mellékhatások gyakoriságának növekedése az egy frakcióban leadott dózis emelésével nő. Vizsgálatunkban a késői végbélkárosodások előfordulása a megszakításos formában kétszer olyan magas volt, mint a folyamatos besugárzási formánál. Ennek elsősorban az lehet a magyarázata, hogy a megszakításos formában a HDR-AL kezelés frakciódózisa magasabb volt (8Gy/frakció), a folyamatos formához képest (6Gy/frakció). Ennek megfelelően a számított BED értékek is magasabbak a megszakításos besugárzásban (180,6 Gy₃ illetve 156,6 Gy₃). A húgyhólyag késői mellékhatásainak (csakúgy, mint a korai mellékhatások) előfordulása a két kezelési formában nem különbözött.

Összefoglalva megállapítható, hogy a két sugárkezelési formával húgyhólyagban közel azonos, végbélben különböző késői sugárkárosodások léptek fel annak ellenére, hogy az összekezelési időben közöttük lényeges különbség volt. **A BED értékei az ún. későn reagáló ép szövetek sugárkárosodását sugárbiológiai alapon magyarázza.** A magas frakciódózisú HDR-AL brachyterápia fokozott kockázatot jelent a késői sugárkárosodásokban. Saját beteganyagunk részletes feldolgozásával statisztikailag és sugárbiológiailag is igazoltnak látom, hogy a kombinált megavoltterápia/brachyterápia esetén HDR-AL frakciódózisa 6 Gy felett magasabb számban idéz elő késői, irreverzibilis sugárkárosodásokat mindenekelőtt a végbélben.

5. Perioperatív HDR-AL brachyterápia (combined operative and radiotherapeutic treatment: CORT) a sugarasan és/vagy műtétilag előkezelt méhnyak rák medencefali és emlőrák mellkasfali recidíva kezelésében

A méhnyak daganatok műtéti és sugárkezelését követően a kismedencei kiújulások centrális és laterális (medencefalat infiltráló) elhelyezkedésűek lehetnek. A centralis recidívák ellátása többnyire operatív (exenteráció), a medencefalat is infiltráló daganatoknál azonban a műtét csak inkomplett lehet, hiszen a rezekciós vonal a műtétet követően biztosan érintett marad.

Nori javasolta elsőként a tumor rezekció vonalának lokális sugárkezelésére az intersticiális (szövetközi) HDR-AL brachyterápiát, ha a tumoros infiltráció elérte, vagy megközelítette a rezekció vonalát (119). A HDR-AL brachyterápia újabb indikációjának számít a műtéttel kombinált ún. perioperatív forma, mely a nemzetközi gyakorlatban

Combined Operative and Radiotherapeutic Treatment (CORT) néven terjedt el (89,91). A CORT a műtét rezekció vonalának tumoros érintettsége, vagy tumorközelsége esetén Nori és munkatársainak elképzelését adaptálta (119).

A CORT technikát Magyarországon elsőként a FOK-ban a Fővárosi Önkormányzat Szent István Kórház Szülészeti és Nőgyógyászati Osztályának kooperációjával műtéti és/vagy sugárasan előkezelt méhnyak rákok kismencedei és emlőrákok mellkasfali recidívájának kezelésében használtuk (20, 24).

A CORT technika leírása:

- A recidíva műtétjét követően a tumorosan érintett rezekció vonalában a posztoperatív (perioperatív) brachyterápiához szükséges katéterek elhelyezése egy síkban, egymástól azonos távolságban. Ehhez ún. távtartók vagy templétek állnak rendelkezésre.
- A sugárterápiás hatás fokozására, a lokális oxigenizáció biztosítására a rezekció területére kismencedei recidíva esetén nagycseplesz, mellkasfali recidíva esetén a széles hátizom lebeny transzpozíciója ajánlott.
- A műtétet 2 héten belül követi a katétereken keresztüli HDR-AL brachyterápia a rezekció vonalának hegesedését megelőzően.
- Lehetőség szerint kis CTV kijelölése célszerű, ezzel a homogén dóziseloszlás és a tumorosan érintett rezekció vonalában és közvetlen környezetében magasabb dózis biztosítható úgy, hogy a meredek dózisesés miatt a környezet sugárterhelése csekély. Ezáltal a sugaras károsodások mértékét a reirradiáció HDR-AL brachyterápiás formája minimalizálja.
- Dózis nagysága a CTV függvényében változik 30 Gy-48 Gy között a védendő szervek (medencecsont, borda, érkepletek stb.) a korábbi sugárterhelésének függvényében.

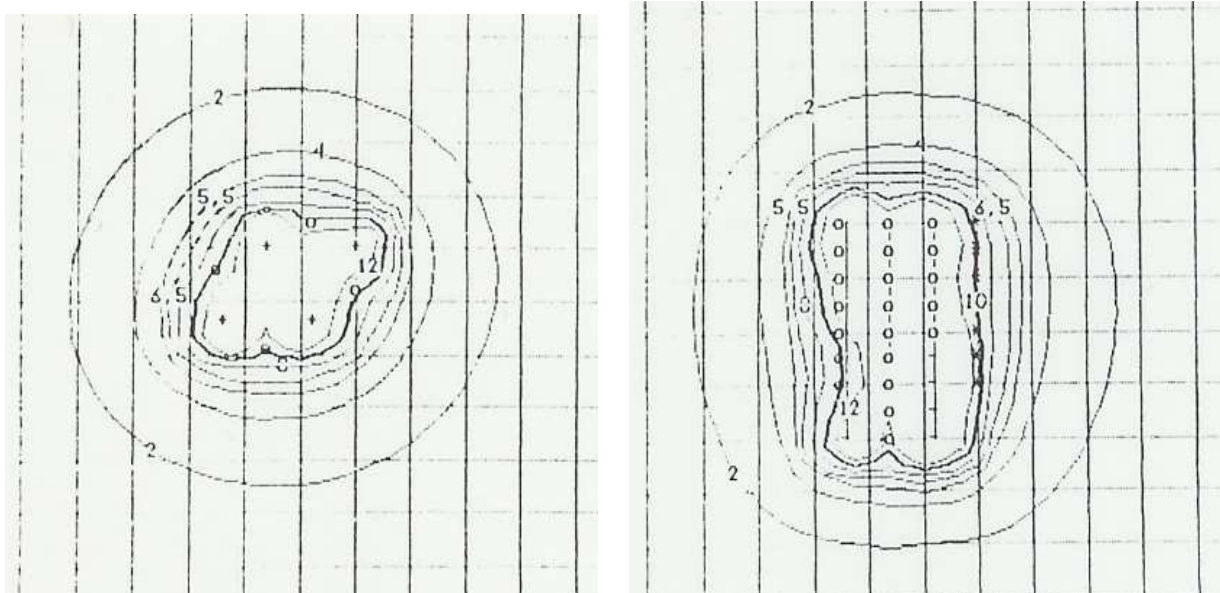
5.1. CORT lehetősége a méhnyak rák medencefali recidíva ellátásában

A CORT technikát a FOK-ban mindenekeelőtt a medencefalat érintő laterális elhelyezkedésű recidívák ellátásában alkalmaztuk, korábban sugárkezelésben részesített méhnyakrákos betegeken. A műtéti megoldás és a katéterek behelyezése minden esetben a Fővárosi Önkormányzat Szent István Kórház Szülészeti és Nőgyógyászati Osztályán történt.

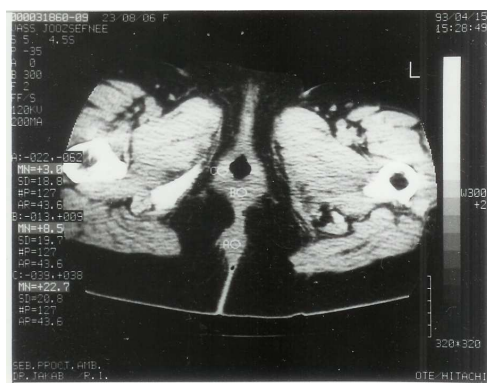
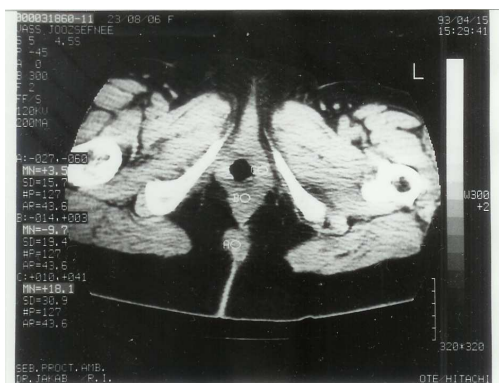
Korábban két rectum tumoros nőbeteg perinealis recidívájának palliatív kezelésében már alkalmaztunk interstitialis HDR-AL brachyterápiát, jó eredménnyel. A merev applikátorokat ultrahang ellenőrzésével perineális behatolásból szövetközi ún. tűzdeléses technikával közel egymással párhuzamosan helyeztük a recidíva területébe localis érzéstelenítéssel. A brachyterápia 2x10 Gy dózissal (applikátorok szélétől számított 5 mm-re normálva) egy hét szünet közbeiktatásával történt. Az egyik betegünk kezelését mutatom be röntgen lokalizációs röntgenfelvétellel és dózisprofilokkal (12. kép és 13. ábra), illetve a kezelést megelőző és azt követő CT képekkel, ami a kezelés hatásosságát értékeli (13. és 14. kép).



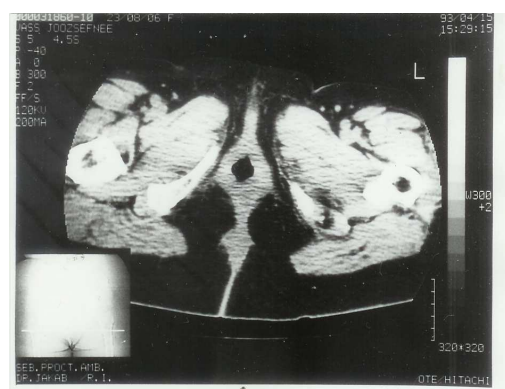
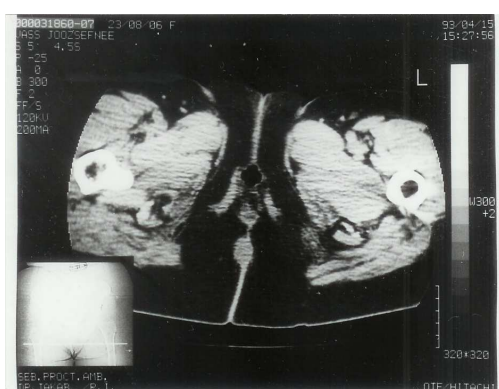
12. kép 4 db HDR-AL interstitialis applikátor helyzete rtg. lokalizációs felvételen



13. ábra Dózisprofilok szagittális és horizontális metszetekben, 10 Gy referencia dózis jelenti a vastag vonalat



13.kép Perinealis recidíva kezelést megelőző állapotáról készült CT képek



14. kép Perinealis recidíva a kezelést követően 6 héttel készült CT képeken
(baloldalon a CT metszési sík)

A kezeléssel egyik betegünknek 6 hónapig, a másik betegünknek 7 hónapig stabil állapotot, progressziómentességet tudtunk biztosítani. A magas frakciódózis késői sugárkárosodást okozhat, de a palliatív HDR-AL interstitialis brachyterápia elsődleges célja a megfelelő terápiás válasz (nemzetközi terminológia: acute reaction) előidézése (53). Két betegünk korai elhalálózásával a sugárkárosodás késői formájáról és súlyosságáról nincs adatunk.

1994. március és 1996. február között nyolc méhnyakrákos nőbetegben a medencefalat infiltráló daganatkiújulás miatt végeztünk CORT-ot, akiknél korábban műtét és sugárkezelés történt, az eredeti módszer kisméretű változtatásával (20,89,91,119).

Hat betegnél FIGO I. stádiumú, két betegnél FIGO II.B stádiumú méhnyak rák volt a diagnózis az adjuváns terápiát megelőzően. A szövettan hét beteg esetén karcinoma planocellulare, egy esetben adenokarcinoma volt. A betegek átlagéletkora 48 év (szélső

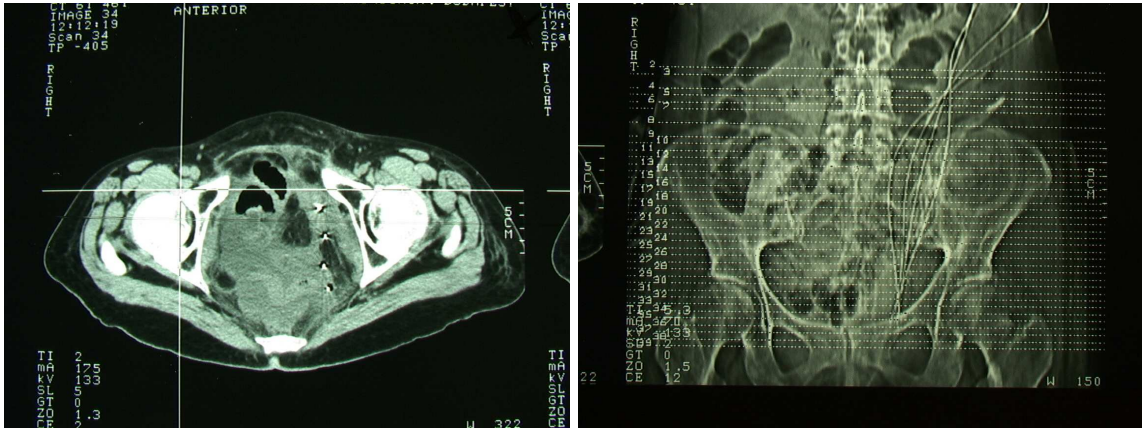
értékek: 31-65 év) volt. Az adjuváns kezelést követően a kiújulásig eltelt átlagos idő 19 hónap (szélső értékek: 3-54 hónap) volt. A daganatrecidíva minden esetben egyoldali volt, húgyhólyag és végbél érintettséggel.

A betegbeválasztás feltételeink az alábbiak voltak:

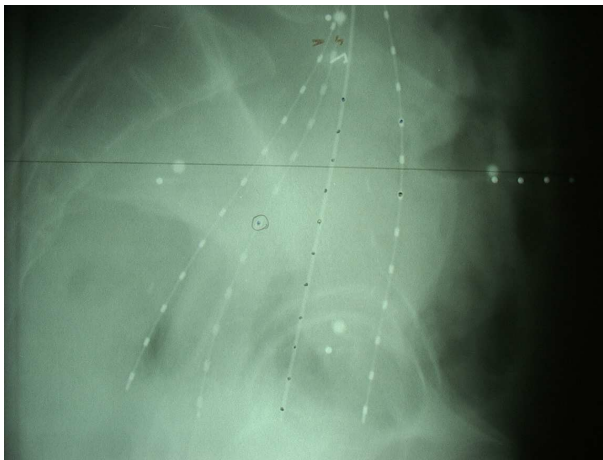
- A.** Távoli metasztázis kizárható
- B.** 50 évesnél fiatalabb kor
- C.** Korábbi hagyományos sebészi és/vagy sugárterápia után egyoldali kismedencei recidíva (az eredeti indikációban a kétoldali recidíva sem volt kizáró ok).
- D.** Perioperatív HDR-AL brachyterápia CTV (= tumorrecidíva) szélességben és hosszúságban a 6 cm-t, mélységben a 2 cm-t ne haladja meg.

A tumorrecidíva ellátása során a kezelés két részből állt: tumorrezekció és HDR-AL brachyterápia. Ezt megelőzően a nőgyógyógyász-sebész ellenőrzi laparoszkoپیával, hogy a tumoros infiltráció nem haladta meg a fent megjelölt méreteket, valamint a betegnél a peritoneális disszemináció kizárható (ez annak ellenére is fontos, hogy a disszemináció kizárása céljából képalkotó vizsgálatok is történtek). Ezt követte csak a szorosan vett CORT: a maximálisan kivitelezhető tumorrezekció, majd a biokompatibilis katétereket elhelyezése a tumorrezekció területébe és nagyceplesz transzpozíció a műtési területre. Ennek célja kettős: egyfelől elősegítette a környező sugárérzékeny szervek védelmét a radiogén károsodástól, másfelől a revascularizáció révén növelte a lokális oxigenizációt, tehát ezen keresztül a tumorágy radioszenzitivitását.

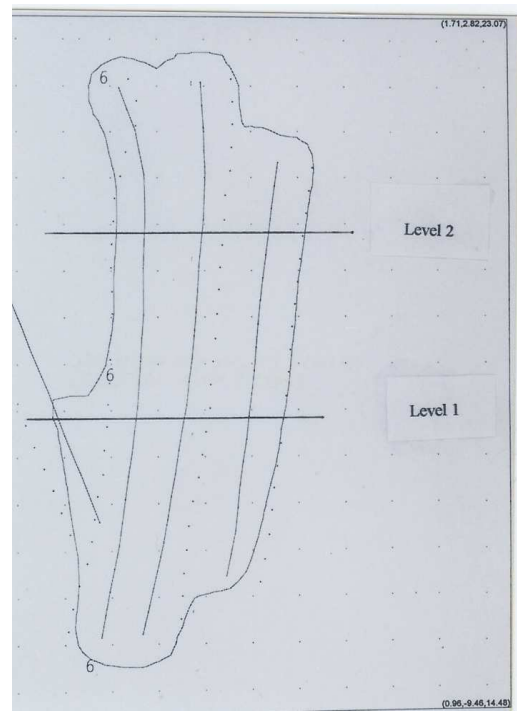
A sugárkezelésre a műtési beavatkozást követően a második héten került sor. Metszetképalkotóval (CT) és röntgen vizsgálattal ellenőriztük a brachyterápiás katéterek pozícióját. A tumorosan érintett rezekció vonalában, egy síkban, egymástól 1 cm-es távolságban elhelyezett katéterekkel a brachyterápiát kisebb CTV-ben magas dózissal közel homogén dózis eloszlással tudtuk elvégezni (14,15,16,17 képek).



14. és 15. képek. Kismedencében, a rezekció vonalába helyezett HDR-AL brachyterápiás katéterek vizualizációja haránt irányú CT metszeten és szummált CT képen



16. kép HDR-AL brachyterápiás katéterek helyzetének ellenőrzése oldalirányú röntgenfelvétellel



17. kép HDR-AL brachyterápia 4 katéterrel 2D-ben ábrázolt dózis-eloszlása

Megismételt sugárkezelésről (reirradiációról) lévén szó, lényeges szempont a CTV nagysága, melynek függvényében változnak a sugaras mellékhatások. Optimális esetben azok enyhe fokú (grade I.) korai károsodásként, reverzibilis formában lépnek fel.

A perioperatív brachyterápiában átlagban 4 (3-5) katétert használtunk. HDR-AL brachyterápia frakciódózisa a katéterek szélétől számított 5 mm-re, 6 Gy-re volt normálva. A sugárkezeléseket hetente kétszer ismételve az összdózis 30 Gy-48 Gy között változott (20). Medencefal csont közelsége, illetve nem megfelelő oxigenizáció (nagyecseplez transzpozíció technikailag csak részleges volt) esetén alacsonyabb összdózissal (30 Gy-38 Gy) történt a perioperatív HDR-AL brachyterápia.

A kezelt nyolc betegünk közül két esetben a műtéti komplikációkból adódó szövődmények, további két esetben rövid időn belül a tumoros progresszió vezetett halálhoz. A további négy beteg közül 11, illetve 17 hónapos recidívamentesség után tumoros progresszió vezetett halálukhoz, de két beteg a CORT kezelés után átlag 8 hónappal recidívamentes, gyógyultnak tekinthető.

5.1.1. Megbeszélés

Méhnyakrákok komplex kezelését követő kismedencei recidíva kb. 25-50%-ban centralis elhelyezkedésű, amelynek salvage terápiája döntően az exenteráció (88). Ezzel ellentétben a korábban besugárzott, medencefalat is infiltráló kismedencei recidív daganatok kezelése egyelőre nem megoldott, hiszen daganatmentes rezekciós szél nem biztosítható az exenterációval sem és a betegeket rendkívül rossz életminőség mellett néhány hónap alatt elveszítjük. Egy német tanulmányban vizsgálták a különböző elhelyezkedésű recidív méhnyakrákok biológiai paramétereit, mivel korábban többen feltételezték, hogy két külön entitásról (centrális és medencefalat infiltráló forma) van szó. Ezt azonban nem sikerült igazolni, Höckel és munkatársai biológiai viselkedésben nem találtak különbséget a méhnyakrák centrális vagy laterális recidívája között. Ugyanakkor megállapították, hogy egyedül a kiújult tumor nagyságának volt szignifikáns hatása a túlélésre. Abban az esetben, ha a recidív tumor nagysága 5 cm, vagy nagyobb volt - adekvat radikális kezelés ellenére -, a prognózis rosszabb és ez a kiújulás helyétől független (88).

A CORT technikával a medencefalat infiltráló recidív méhnyakrákos betegek gyógyulási kilátásai jelentősen javultak. A CORT technika előtt ezek a betegek csak palliatív kemoterápiában, illetve a tumor területére kiegészítő (boost) sugárkezelésben részesülhettek, amelynek maximális dózisa 10-20 Gy volt. A kiegészítő kezelések ellenére a betegek néhány hónap alatt (median túlélés: 7-9 hónap), sok szenvedést követően meghaltak. A 90-es évektől azonban más lokalizációkban a reirradiáció hagyományos módon (brachyterápia és/vagy megavoltterápia) már teljes dózissal sikeres kezelésnek

bizonyult elsősorban azoknál a betegcsoportoknál, ahol más terápiás alternatíva nem létezett. Fenti betegcsoport esetén is magasabb dózissal kezdték végezni a sugárkezelést az ismételt besugárzás során. Ennek megfelelően a reirradiáció reális alternatívája az ultraradikális műtéti megoldásnak (pl. hemipelvectomy + exenteráció), lényegesen jobb életminőség mellett.

Az irodalmi adatok ennek ellenére hiányosak mind a hagyományos reirradiációt, mind a CORT technikát illetően. Mindössze néhány, kisszámú betegcsoporton történtek vizsgálatok a CORT módszerrel annak ellenére, hogy Höckel és munkatársai 1988 óta használják ezt a technikát növekvő eredményességgel. 1995-ben megjelent tanulmányukban 48 beteg kezelését követően az 5 éves túlélés 44 % volt (90).

Magyarországon elsőként és egyedül a FOK-ban a CORT technikát nyolc, műtéti és/vagy sugárasan előkezelt méhnyak rákos beteg kismencedei recidívájának kezelésében használtuk (20, 24). Fiatalabb betegek esetén (< 40 év) általában a kórjóslat rosszabb, ennek ellenére a módszer kidolgozói is leírták, hogy csupán e miatt egyetlen beteget sem zártak ki a kezelésből. Saját vizsgálatunkban is így történt annak ellenére, hogy a betegbeválasztást eredetileg 50 éven felülieknek terveztük, végül azonban etikai okok miatt csak az életkor miatt nem zártunk ki egyetlen beteget sem. A kezelést követően két betegnél 11, illetve 17 hónapos recidívamentesség után alakult ki a tumoros progresszió, további két beteg esetén pedig a követési idő alatt (átlag 4 hó, szélső értékek: 1-8 hó) nem volt daganatküüjlás igazolható.

A brachyterápiát követően súlyos mellékhatást nem észleltünk. Két beteget műtéti szövödmény következtében veszítettünk el. Höckel és munkatársai hosszabb utámkövetés alapján is leírták, hogy az általuk kezelt 48 beteg esetén, dacára a radiális műtétnek és a nagyon magas sugárdózisnak, nem volt a sugárkezeléssel kapcsolatba hozható súlyos szövödmény.

A HDR-AL perioperatív brachyterápiát a méhnyak rák kismencedei lokálrecidívájában hatásos palliatív módszernek tekintem, a sebészeti rezekciós szél tumoros infiltrációja esetén is, de hatásosabb, ha a rezekció vonalát a recidíva csak megközelíti (119).

A CORT mindenképpen individuális kezelésnek számít. A kezelés eredményesebb, ha kisebb CTV-ben magasabb dózissal, lehetőség szerint homogén dóziseloszlású HDR-AL brachyterápia történik és a műtéti terület oxigenizációját nagyceplepsz transzpozícióval biztosítani lehet, mivel az eredményességet a lokális oxigenizáció döntően befolyásolja (91, 111).

Az ígéretes eredmények ellenére Magyarországon, de Németországban is a módszert gyakorlatilag már nem alkalmazzák, amelynek feltételezhető oka, hogy egyre kevesebb nőgyógyász-sebész vállalkozik erre a heroikus műtétekre. Mindezek ellenére saját kevesebbszámú betegünk is igazolja a módszer létjogosultságát, melyet az intraoperatív sugárkezelés alternatívájának is lehet tekinteni.

5.2. CORT lehetősége a mellrák mellkasfali recidíva ellátásában.

Az emlőrák szervmegtartó és radikális műtétjei után a lokális sugárkezelés ellenére az axilláris nyirokrégió daganatos érintettségétől függően a mellkasfali recidíva valószínűsége 4%-17% között változik. A késői és izolált mellkasfali recidíva prognózisa általában kedvezőbb, viszont kuratív ellátásában egyedül a széles környezetű radikális (ablasztikus) reexcízióval várható tartós tünetmentesség.

A technikailag irrezekábilis stádiumban a reexcízió után a tumorosan érintett műtéti hegben a kisvolumenű perioperatív HDR-AL brachyterápia (CORT) az eredményességet javítja. Megfelelő CTV kijelölésével és magas dózis használatával az ultraradikális műtét alternatívája lehet (114,161).

Intézetünkben az emlőrák mellkasfali recidívájának ellátására adaptáltuk a CORT technikát, amelyet korábban sikeresen alkalmaztunk méhnyak rák kismencedei lokálrecidíva ellátásában (20). Mellkasfalon a műtéti terület oxigenizációját a széles hátizom transzpozíciójával lehet (kell) biztosítani (24).

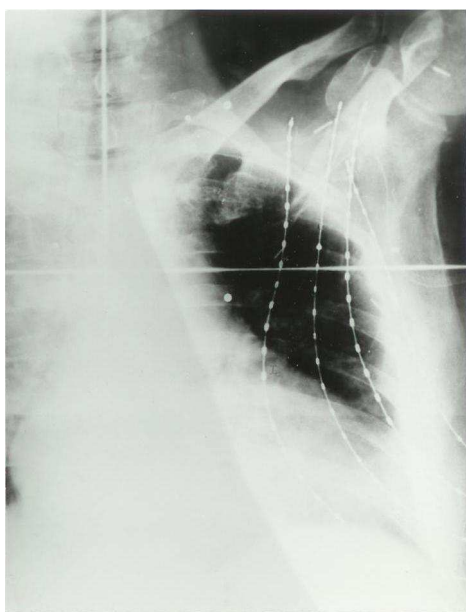
Betegbeválasztás feltételei, kezelési séma

- Távoli metasztázis kizárható
- Hagyományos sebészi és/vagy sugárkezelés után kialakult szoliter mellkasfali recidíva, bordaérintettség nélkül
- Jó életkilátások

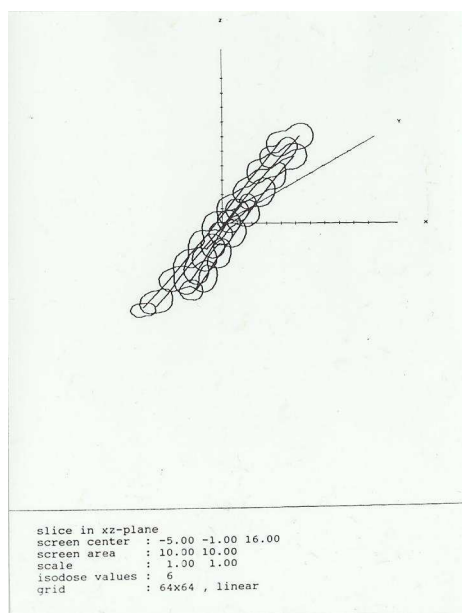
Intézetünkben eddig három emlődaganatos nőbetegen történt CORT, akik megelőzően mastectomián és adjuváns sugárkezelésben (megavoltterápia a mellkasfal területére 50/2 Gy összdózisban), hormon illetve kemoterápiában részesültek. Első lépésként tumorrezekció történt (amely mindhárom esetben inkomplett volt, R1 illetve R2 rezekció széllel), majd a biokompatibilis katéterek behelyezése a tumorágyba, végül a

lokális oxigenizáció javítása céljából a musculus latissimus dorsi transzpozíciójával zárult a műtéti eljárás. A sugárkezelés egy héten belül követte a műtétet.

A brachyterápiás kezelés megkezdése előtt a katéterek pozícióját szemiortogonális röntgenfelvétellel ellenőriztük. A besugárzott céltérfogat kijelölése során a CTV megegyezett a PTV-vel és magában foglalta a műtéti heget. A daganatosan érintett rezekció vonalában egy síkban, egymástól 1 cm-es távolságban helyeztük el a katétereket. A perioperatív brachytherápiában átlagban 4 (3-5) polietilén katétert használtunk, hasonlóan a kismencedei lokálrecidiva ellátásában. A brachyterápia ABACUS besugárzó tervező program segítségével és Gammamed 12-i HDR-AL készülékkel történt. Saját sémánkban a borda és pleura közelség miatt a maximális dózist 30 Gy-ben határoztuk meg, hetenként 2 x 6 Gy-s frakcióval (18. és 19. kép).



18. kép Mellkasfali recidíva CORT
katétereinek vizualizációja
röntgen felvétellel



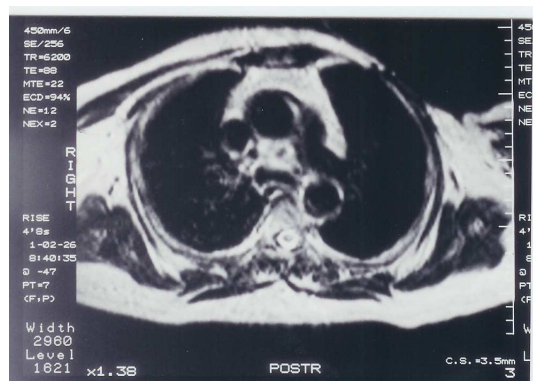
19. kép Mellkasfali recidíva CORT
HDR-AL 6Gy dózisprofilja
3D-ben

A betegek az irradiációt jól tolerálták, a negyedik sugárfrakciót követően grade1-2 radiodermatitis jelentkezett a besugarazott területen.

Az eddig kezelt három beteg közül egy betegünk három éven túl is lokálisan tumormentes volt, halálát disszemináció okozta (20. és 21. kép).



20. kép MR kép a mellkasfali recidíva
CORT előtt



21. kép MR kép a mellkasfali
recidívaCORT után 36 hónappal

Másik két betegnél 11, illetve 13 hónappal a CORT után újabb mellkasfali recidívák jelentkeztek, melyet követő disszemináció vezetett halálhoz.

5.2.1. Megbeszélés

Emlőrákos betegek komplex kezelését követően a lokoregionális relapszus az esetek 2/3-ában az első két évben jelentkezik. A daganatkiújulás ismételt sugárkezelése elsősorban akkor jön szóba, ha a recidíva irrezekábilis. A mellkasfal homogén, teljes dózisu reirradiációjával elérhető onkológiai eredmények elfogadhatóak, viszont ezekben az esetekben súlyos késői radiogén mellékhatások kialakulására lehet számítani az egészséges szövetek igen magas dózisterhelése miatt (77). Az ezzel kapcsolatos vizsgálatok száma az irodalomban minimális. Újabban, sugárbiológiai megfontolások alapján a teljes dózisu reirradiáció, limitált volumen mellett effektív kezelésnek tartható. Elfogadható számú és súlyosságú radiogén toxicitással a mellkasfali recidíva technikailag inoperabilis eseteiben a tumorrecidíva területére teljes dózisu sugárkezelés végezhető. Kivitelezésének egyik formája a kis CTV-re a brachyterápia, illetve intraoperatív eletronterápia. Harms és munkatársai 2004-ben irodalmi áttekintést követően leírták, hogy 250 publikált beteg eredményei alapján megállapítható, hogy mindkét besugárzási technika hatásos kezelési formának tekinthető. Elektron terápiát követően komplett remisszió a betegek 41-74%-ában, brachyterápiás kezelés után 79-82 %-ban várható. Súlyos, grade IV-es radiogén mellékhatás (RTOG/EORTC beosztás) a betegek kevesebb, mint 10%-ában alakult ki (83).

A szerzők szerint a fenti adatok segítségével szolgálhatnak annak a sugárterápiás dogmának a megváltoztatásában, amely szerint adjuváns besugárzást követően a mellkasfal ismételt sugárkezelésére nincs lehetőség. A biztató eredmények ellenére csak néhány intézetben végeznek vizsgálatokat manapság. Véleményem szerint ennek oka elsősorban a CORT kezelés technikai nehézségeiben keresendő, másodsorban az esetenként elkerülhetetlen súlyos radiogén mellékhatásokban, melyek megfelelő technika (applikátorok, illetve referencia dózis bordáktól kellő távolságra és kis CTV) alkalmazásával minimalizálható.

Újabb adatok szólnak a mellkasfali, de regionális kiújulás hatékony reirradiációját alátámasztó, más sugárbiológiai alapokon nyugvó brachyterápiás technikáról, az ún. pulsed reduced dose-rate radiotherapy (PDR)-val elérhető eredményről magasabb összdózissal (54 Gy), 1,8-2,0 Gy frakciódózissal. Ebben a technikában is a CTV nagysága dönti el a radiogén mellékhatások formáját és idejét. A 17 kezelt beteg két évvel a kezelést követően 97%-ban lokálisan daganatmentes volt, magasabb akut sugártoxicitás mellett (137).

Saját vizsgálatunkban mastectomiát követően besugarazott betegek mellkasfali lokális recidiva kezelésében, a CORT technikának megfelelő HDR-AL brachyterápiát végeztük. A sugárkezelés dózisa megfelelt az irodalomban található hasonló vizsgálat dózisának (118). Vizsgálatunkban egy betegnél három évet követően lokális daganatkiújulást nem tapasztaltunk, további két betegnél azonban a CORT után újabb mellkasfali recidívák jelentkeztek 11 és 13 hónap elteltével. Niehoff és munkatársai emlőrákos betegeken mellkasfali recidíva reirradiációját végezték 28 Gy összdózisú HDR-AL technikával, és 19 hónap (átlag) követési idő után 20/32 betegnél lokális recidívát nem észleltek, amely alapján megállapították, hogy a kezelés onkológiai eredményessége kielégítő (118). Fontosnak tartom ezzel kapcsolatban megjegyezni, hogy a HDR-AL technika dóziseloszlása közel azonos a megavoltterápiával, kisebb céltérfogatra vonatkoztatva.

Vizsgálatunkban az irradiált céltérfogat volumene (átlag 87 cm³) mellett a radiogén mellékhatások előfordulása minimális volt. A besugarzott volumen nagyságát és a kezelést követő mellékhatásokat irodalmi adatok hiányában mások adataival nem tudtam összehasonlítani.

Összefoglalva megállapítható, hogy emlőrák mellkasfali recidívájának ellátásában a sebészi rezekció vonalának reirradiációjára (kiegészítő intraoperatív elektron besugárzás hiányában) a perioperatív HDR-AL brachyterapia hatásos gyógymód (53).

6. Korai stádiumú emlőrákban szervmegtartó műtétet követő megavoltterápiát kiegészítő szövetközi HDR-AL boost brachyterápia és egyedüli szövetközi MDR manuális brachyterápia

6.1. Emlőmegtartó műtétet követő megavoltterápiát kiegészítő szövetközi Ir¹⁹² HDR-AL dóziskiemelő (boost) brachyterápia

A 90-es évek prospektív vizsgálatai igazolták, hogy korai emlőrákos betegeken végzett adjuváns sugárkezelés a loco-regionális daganatkontrollt szignifikánsan javítja (56,68,70). Emlőmegtartó műtétet követően a tumorágy megemelt dózisú besugárzása jelenleg is vizsgálat tárgyát képezi csakúgy, mint az indikációs kör, a technika és a dózis meghatározása.

A szövetközi, boost HDR-AL brachyterápiát Ir¹⁹² radionukliddal a FOK-ban 1989-ben Magyarországon elsőként alkalmaztuk az emlőrák parciális műtét után a homogén megavoltterápia kiegészítésére (8,11,15,29,30,159,161). Randomizált vizsgálat keretében 1986. január és 1990. december között 111 beteg anyagát dolgoztuk fel vizsgálva az egyes rizikófaktorok szerepét a lokális recidívában, valamint meghatározva az optimális CTV-t és a tumorágy boost tűzdelésének indikációját és dózisát. A homogén megavoltterápia (telekobalt vagy lineáris gyorsító) 2D illetve később 3D besugárzás tervezéssel a CTV-ben 50 Gy összegódózissal, 2Gy frakciódózissal történt a műtétet követően 8 héten belül.

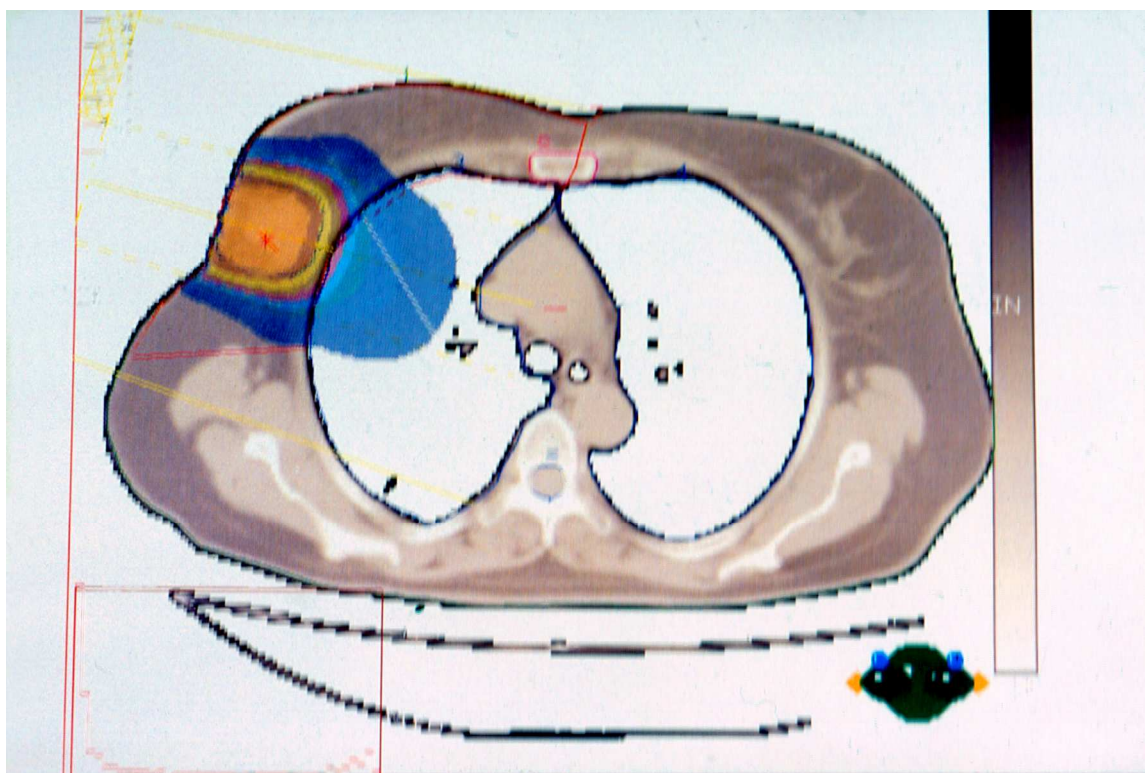
A boost HDR-AL technikában a betegbeválasztás feltételei (saját protokoll):

- Lehetőség szerint külső-felső mamma quadrans < pT2N1a duktális, esetenként lobularis karcinoma, maximum 20% DCIS a tumor környezetében
- Grade III dedifferenciáltság
- Sebészi rezekciós szél tumormentessége < 5 mm
- Daganat multiplicitás az emlőben kizárható
- Minimum 45 éves kor

A betegek átlagéletkora a csak külső sugárkezelésben részesített betegek között átlag 55,6 év, a boost brachyterápiában is részesülőké 48,8 év volt.

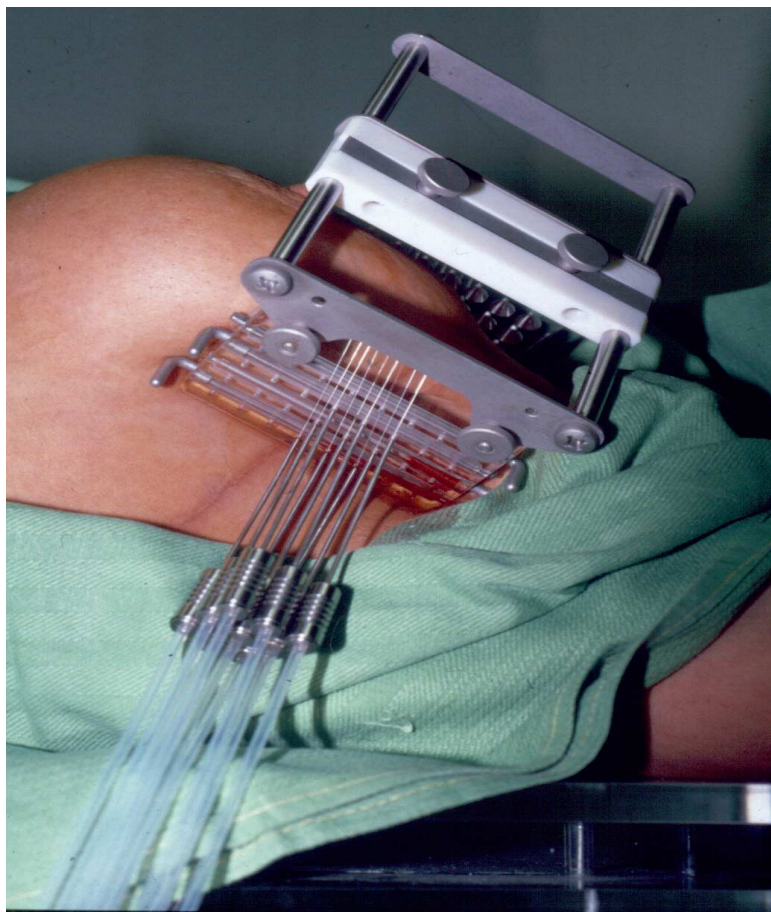
6.1.1. Kezelési protokoll

A 111 beteg közül 56-an csak a teljes emlő homogén, 50 Gy dózisú (2 Gy frakciódózisú) megavoltterápia történt (2D-ben, szükség szerint 3D-ben tervezve) 55 betegnél a megavoltterápia után közvetlenül, (illetve 2 héten belül a sugárreakció függvényében) szövetrozi boost HDR-AL brachyterápiát végeztünk. A 22. kép a lokális és régióális CTV-t mutatja emlőmegtartó műtét utáni sugárkezelésben és a HDR-AL brachyterápiával elérhető közel homogén boost besugárzás lehetőségét is.



22. kép HDR-AL intersticiális brachyterápiával a lokális CTV-nek megfelelő dóziseloszlás (barna mező) és megavoltterápiával a loko-regionalis CTV-t reprezentáló terület (piros vonal) sematikus képe

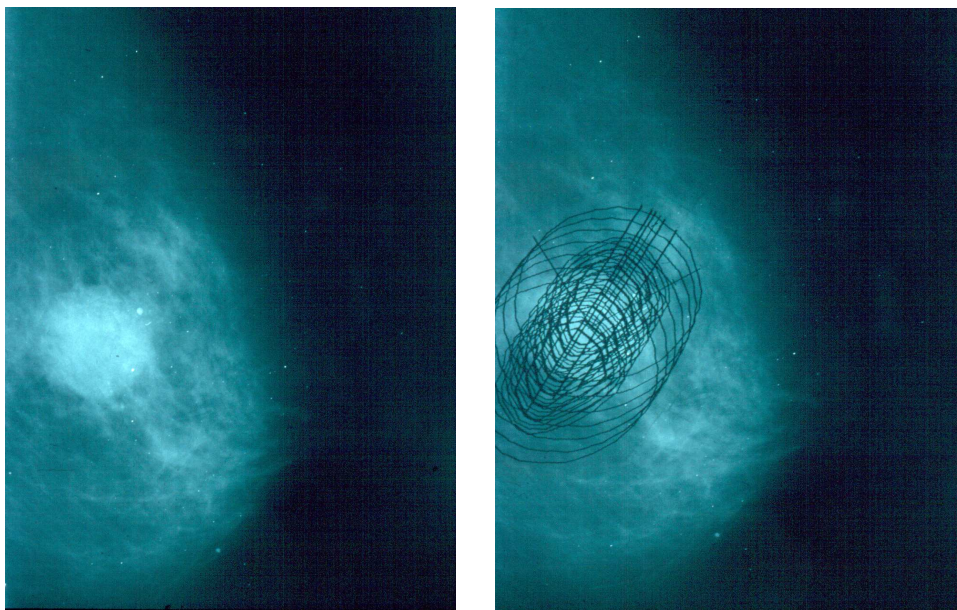
A szövetrozi brachyterápia helyi érzéstelenítésben történt (jelenleg már altatásban), műanyag távtartó segítségével, melynek furatai biztosították a tűk pontos távtartását és párhuzamos elhelyezését (23. kép).



23. kép HDR-AL intersticiális kezelés 3 síkban elhelyezett merev eszközökkel távtartó alkalmazásával

Ezt követően kétirányú röntgenfelvételen ellenőriztük a tűk pontos helyzetét az emlőállományon belül. A magas aktivitású brachyterápiás kezelés egy frakcióban történt, 10 Gy dózissal, merev applikátorok használatával. A HDR-AL dózisa a külső applikátorok szélétől számított 5 mm-re volt normálva, hasonlóan a korábbi Co^{60} MDR manuális brachyterápiában alkalmazott ún. dózisreferencia mélységhez. Már 6 db két síkban elhelyezett HDR-AL applikátor esetén a dózis homogenitása és konformalitása megfelelő volt (8,159). Kezelési protokollunkban Hammer és munkatársainak módszerét adaptálva, 50 Gy homogén megavoltterápia után közvetlenül (illetve 2 héten belül) 10 Gy boost HDR-AL brachyterápiát 5 mm-re normáltuk (80).

Technikai felételeink a CT alapú besugárzás tervezést korábban nem tették lehetővé, így az intersticiális HDR-AL boost brachyterápiát röntgenklokalizációs felvételekkel végeztük a műtét előtti mammográfiás kép szumálásával, példaként szolgál az alábbi két kép (24. kép).



24. kép Külső-felső quadránsban, centrálisan elhelyezkedő emlőtumor sebészi kimetszést megelőzően készült mammográfiás képe és többsíkban elhelyezett HDR-AL intersticiális brachyterápia 10 Gy dózisprofilja

Tekintettel arra, hogy akkor a nemzetközileg elfogadott műtéti indikáció Magyarországon még nem minden esetben érvényesült, a vizsgált betegek axilláris nyirokcsomó státusza is sok esetben hiányos volt (a vizsgált nyirokcsomók száma átlagosan 5 volt), ezért nyirokcsomó érintettség esetén (19 betegben csak egy nyirokcsomó került szövettani feldolgozásra) a régiók is 50 Gy összdózisú megavoltterápiában részesültek.

6.1.2. Lokális státuszra vonatkozó eredményesség és a lokálrecidívák kialakulását befolyásoló paraméterek

111 parciális műtétben és posztoperatív sugárkezelésben részesült emlőtumoros nőbetegünk lokálrecidiva analízisét 46,1 hónap (34-89 hónap) átlagos követési idő alapján értékeltük (15).

A teljes betegcsoportra vonatkoztatva 9 esetben (8,1 %) észleltünk lokális kiújulást, amelyek a műtétől számítva átlagban 15,9 hónap múlva jelentkeztek. Ezek közül a teljes emlő homogén megavoltterápia és tumorágy HDR-AL boost brachyterápia után csak 3 esetben (5,4 %) lépett fel lokálrecidíva az excízió helyéhez közel. A lokálrecidíva kialakulásának átlagos ideje 23 hónap volt. A recidívák mindegyike az eredeti tumoros

quadránsban jelent meg (valódi recidíva = true in-bed recurrence). A tumormentes és a lokálrecidívás csoport átlagéletkorában nem volt lényeges különbség (52,5 év illetve 50,1 év).

Az emlőmegtartó műtétet követő sugárkezelés után a lokális kiújulások gyakoriságát az alábbi paraméterek alapján vizsgáltuk:

(Betegcsoportunk kis létszáma miatt statisztikai kiértékelést nem végeztünk, a százalékos arányokat azonban feltüntettük.)

A. Tumor nagysága:

Az összes betegre vonatkoztatva a primer tumor nagysága maximum 3 cm volt. Az 1. táblázat adatai alapján látható, hogy a lokális kiújulások gyakorisága a T1 illetve T2 nagyságú daganatok esetén is gyakorlatilag azonos volt (8,2 % és 7,7%).

A T1 nagyságú daganatcsoportot további alcsoportokra bontva (T1a,b,c) sem találtunk különbséget a recidíva előfordulási gyakorisága között. A T1a (N0) alcsoport esetén vizsgálatunkban nem fordult elő lokális kiújulás, a szakirodalom ebben az esetben sokáig az adjuváns sugárkezeléstől eltekintett. Tekintettel arra, hogy a lokális kiújulás valószínűsége ebben a stádiumban sem nulla, újabban az adjuváns sugárkezelés a T1a,N0 tumor nagyságban is javasolt (157) (1. táblázat).

Tumornagyság	Tumormentes N=102	Recidívált N=9
T1*	78	7/85 (8,2%)
T2	24	2/26 (7,7%)
*	N=78	N=7
T1a	7	0
T1b	21	2/23 (8,71%)
T1c	50	5/55 (8,9%)

1. táblázat. Recidíva analízis a tumornagyság alapján (N=111);

A T1 alcsoportot tovább bontottuk: T1a (tumornagyság ≤ 5 mm), T1b (tumornagyság >5 mm, ≤ 1 cm), T1c (tumornagyság > 1 cm, ≤ 2 cm)

B. Betegek menopauzális státusza

Betegcsoportunk menopauzális státuszát vizsgálva nem találtunk különbséget a 7-9%-os lokálrecidíva aránytól (9,8 % és 6,7 %)(2. táblázat).

(A tumorsejtek hormonreceptor tartalmát is szeretnénk volna vizsgálni a lokális kiújulásokkal kapcsolatban, azonban adatok hiányában ettől eltekintettünk).

Menopauzális státusz	Tumormentes N=102	Recidívált N=9
Premenopauza	46	5/51 (9,8%)
Posztmenopauza	56	4/60 (6,7%)

2. táblázat Recidíva analízis a menopauzális státusz alapján (N=111)

C. Műtéti specimen szövettana

A szövettani lelet részletes vizsgálatát követően látható, hogy lokálrecidíva lényegesen gyakrabban jelentkezett a lobularis, valamint az invazív duktális és lobuláris karcinóma altípusokban (3. táblázat).

Szövettan	Tumormentes N=102	Recidívált N=9
Intraduktális	20	1/21 (4,8%)
Invazív duktális	70	3/73 (4,1%)
Invazív lobuláris	4	2/6 (33,3%)
Invazív lobuláris és duktális	5	3/8 (37,5%)
Invazív tubuláris	1	0
Medulláris	1	0
Anaplasztikus	1	0

3. táblázat Recidíva analízis a műtéti specimen szövettana alapján (N=111)

D. Endolymfatikus terjedés és nyirocsomó státusz

Beteganyagunkban a tumorsejtek az endolymfatikus terjedése esetén lokális kiújulás előfordulása szintén megemelkedett. (20 % illetve 5,5 %).

A 20 beteg közül, akiknél a szövettan endolymfatikus terjedést igazolt egy beteg esetében volt a nyirokcsomó státusz negatív, a többieknek 1-3 nyirokcsomó metasztázist igazoltunk (4. táblázat).

Endolymfatikus terjedés	Tumormentes N=102	Recidívált N=9
van	16	4/20 (20%)
nincs	86	5/91 (5,5%)

4. táblázat Recidíva analízis az endolymfatikus terjedés alapján (N=111)

E. Extenzív intraduktális komponens (EIC) megléte és hiánya

Irodalmi adatok szerint emlőrákos betegnél a műtétet megelőző mammográfián látható mikrokalcifikáció jól korrelál az EIC (extenzív intraduktális komponens) pozitivitással (47).

Anyagunkban tíz esetben írtak le mikrokalcifikációt a preoperatív mammográfiás leletben és mind a tíz szövettanilag is EIC pozitívnak bizonyult. Ugyanakkor a szövettanilag igazolt összes EIC pozitív beteg közül két esetben a mammografiás leletben nem szerepelt mikrokalcifikáció. A vizsgálatba bevont 111 betegből 23 esetben nem készült preoperatív mammográfia, nyilván ez manapság nem képzelhető el.

Beteganyagunkban 12 betegnél igazolódott EIC, közülük három betegnél lokális recidíva alakult ki, mely arányait tekintve lényegesen magasabb az EIC negatív betegekhez képest (25 % illetve 6 %) (5. táblázat).

EIC	Tumormentes N=102	Recidívált N=9
pozitív	9	3/12 (25)
negatív	93	6/99 (6%)

5. táblázat Recidíva analízis az extenzív intraduktális komponens (EIC) megléte és hiánya alapján (N=111)

F. Excindátum széli részének szövettana

Beteganyagunkban a műtéti specimen széli tumoros infiltrációját 6 esetben lehetett igazolni. Közülük egy betegnél intraoperatív fagyasztásos szövettan alapján új kimetszés történt, amely már az épben haladt (a beteg jelenleg is tumormentes). Négy esetben a második műtéttel történt a reexcízió, a végleges szövettani lelet birtokában, megközelítőleg egy hónappal az eredeti műtétet követően (3 betegnél lokális recidíva alakult ki). Egy esetben második műtét nem történt (ennél a betegnél is lokális recidíva igazolódott). Ezzel ellentétben az 5 mm-t meghaladó szabad rezekciós szél esetén 85 beteg közül mindössze egy esetben (1,2 %) fordult elő daganatkiújulás. Patológiailag tumormentes, de 5 mm-nél kisebb excíziós szél esetén a betegek ötödénél recidíva jelentkezett (6.táblázat).

Excízió széli része	Tumormentes N=102	Recidívált N=9
szabad	84	1/85 (1,2%)
<= 5 mm	16	4/20 (20%)
infiltrált	2	4/6 (66,7%)

6. táblázat Recidíva analízis az excindátum széli részének szövettana alapján (N=111)

6.1.3. CTV a HDR-AL boost kezelésben

A FOK-ban átlagban 6-9 db merev szövetközi eszközt, vagy applikátort használtunk az Ir¹⁹² HDR-AL brachyterápiában, ezáltal **a boost CTV 30cm³ – 45 cm³ között változott. A nemzetközi gyakorlatban 48.3 +/- 20 cm³ boost CTV-t ajánlanak**

HDR-AL brachyterápiára (159). A nagyobb számú szövetközi applikátorral a CTV dózis homogenitása/konformalitása jobb, vagyis kisebb az alul-, illetve felüldozírozott területek aránya. A késői radiogén károsodások (fibrozis, teleangiectázia) minimalizálhatók, ha a CTV az általunk is használt értéken belül van és a referenciadózis (saját gyakorlatunkban 10 Gy) a bőr alatt legalább 8 mm-re van.

6.1.4. Sugas mellékhatások vizsgálata sugárbiológiai alapokon

A boost kezeléseket gyakrabban elektronterápia, illetve brachyterápiás kezelés formájában végzik, ritkábban foton terápiával.

A. Homogén foton megavoltterápia/boost HDR-AL brachyterápia

25x2Gy foton megavoltterápia + **1x10 Gy HDR-AL**

α/β (későn reagáló ép szövetre) = 2; **BED = 160 Gy₂**

B. Homogén foton megavoltterápia/boost elektron megavoltterápia

25x2Gy foton megavoltterápia + **5x2Gy elektron**

α/β (későn reagáló ép szövetre) = 2; **BED = 120 Gy₂**

HDR-AL boost brachyterápia és elektron boost BED értékei között lévő jelentős különbség ellenére saját beteganyagunkban 7% -ban alakult ki maximum grade II fokozatú fibrozis és teleangiectázia, mely közel azonos a foton és elektron megavoltterápia okozta sugárkárosodással (29,30,148).

6.1.5 . Megbeszélés

A korai emlőrák (st. I-II) konzervatív műtétjét követően a maradék emlő homogén, 50 Gy összdózisú megavoltterápiája az ipsilateralis emlőben a negyedére csökkenti a recidívák kialakulási arányát (56,67). Sokáig úgy tűnt, hogy a lokális recidíva megjelenését követően elvégzett salvage masztektomia után a betegségsspecifikus túlélés nem romlik (152). Napjainkra azonban igazolódott, hogy a lokális kiújulások majdnem fele inoperábilis, és nagyon gyakran disszeminációval jár együtt (153). A lokális recidívák kialakulásának megakadályozására így továbbra is vizsgálatok folynak, amelyek keretén belül azonosítani próbálják azokat a faktorokat, amelyek a kiújulások elkerülésében szerepet játszhatnak.

Ismert, hogy parciális műtétet követően a lokálrecidívák elsősorban az eredeti daganattal azonos quadránsban alakulnak ki (68). Számos vizsgálat indult annak tanulmányozására, hogy a tumorágy és környezetére adott kiegészítő („boost”) dózis milyen hatással van a lokális daganatmentességre és a túlélésre, azonban sem az indikációban, sem a dózisban, sem a besugárzási technika kérdésében nem egységesek az álláspontok a szakirodalomban.

A jelenlegi vizsgálati eredmények alapján a tumorágy megemelt dózisú sugárkezelése kb. 5%-al csökkenti a lokális kiújulások számát az azonos oldali emlőben (70,79,81,82,94,138). Nincs azonban egyetértés abban a kérdésben sem, hogy milyen rezekciós szél mellett mekkora besugárzott céltérfogattal történjék a tumorágy emelt dózisú sugárkezelése.

A dóziseszkaláció kivitelezése 10-16 Gy összdózisú elektron (esetleg foton) besugárzás, vagy brachyterápiás kezelés (döntően HDR-AL) formájában valósulhat meg. A kétféle sugárkvalitás között elsősorban az emlő anatómiája (nagyméretű emlőben, mélyebben fekvő tumorágy esetén inkább a szövetközi irradiáció, bőrhöz közeli lokalizációban, kis volumenű emlőben elektronbesugárzás javasolható), illetve a technikai és személyi feltételek jelenléte vagy hiánya dönt. Abban az esetben, ha a brachyterápia nem kivitelezhető, mélyen fekvő tumorágy esetén fotonbesugárzás is szóbajöhet (116).

Egyes szerzők minden betegnél indokoltnak tartják a boost irradiáció elvégzését konzervatív emlőműtéten átesett betegeknél. A legnagyobb boost besugárzást vizsgáló tanulmányt az EORTC indította 1989-ben, több mint ötezer beteget randomizálva. A hosszútávú követési eredményeiket 2007-ben publikálták: 10,8 év medián követési idő után a tumorágy 16 Gy összdózisú boost irradiációja 10,2 %-ról 6,2 %-ra csökkentette a lokális recidívák arányát ($p < .0001$) (45). A betegeket mikroszkóposan negatív rezekciós szél esetén randomizálták. A szerzők életkortól függetlenül minden korcsoport esetén javasolják a megemelt dózisú sugárkezelést, ugyanakkor a 10 éves adatok sem tudták bizonyítani, hogy a boost besugárzás szignifikáns javítaná a túlélést.

Knauerhase és munkatársai szintén hosszú (median 94 hónap) követési idejű retrospektív vizsgálatában konzervatív emlőműtéten átesett és adjuváns sugárkezelésben (teljes emlő és a tumorágy boost besugárzása) részesített nőbetegek 10 éves kummulatív „in-breast” recidíva aránya 9,9% volt (100).

Saját vizsgálatunkban a teljes emlő homogén megavoltterápia és a tumorágy 10 Gy összdózisú HDR-AL boost brachyterápia után átlag 46,1 hónap követési idővel 5,4 %-ban lépett fel lokálrecidíva az excízió helyéhez közel, amely jól korrelál mások adataival

(15,80,137). Érdeemes kihangsúlyozni, hogy a lokális recidívák száma 5 évvel a kezelésen túl is nő, amely aláhúzza a hosszantartó követés szükségességét (117).

Az eddig közölt eredmények alapján konzervatív emlőműtét és adjuváns besugárzást követően a lokális kiújulás legfontosabb rizikófaktorai a daganatosan beszűrt rezekciós szél és az EIC pozitivitás (69, 160).

Beteganyagunkban a lokálrecidívák kialakulásában a tumornagyság és a menopauzális státusz nem jelentett kockázati tényezőt. A negatív hormonreceptor státusz a túlélés szempontjából rossz prognosztikai jel, de lokálrecidívát befolyásoló hatása beteganyagunkban nem igazolódott. Magas kockázatként az EIC-t, a lobularis karcinomát, valamint a karcinoma excindátum széli részének daganat közelségét (<5 mm) találtuk, hasonlóan mások megállapításával (15,69) (7.táblázat).

Vizsgált paraméterek		Recidíva előfordulási gyakorisága
1. tumornagyság		1x
2. menopauzális státusz		1x
3. szövettan	Invazív lobuláris karcinoma	4x
	Invazív duktális és lobuláris karcinoma	4,5x
4. endolymfatikus terjedés		2,5x
5. EIC pozitivitás		3x
6. Excisio széli részének szövettana	Szabad szél ≤ 5 mm	2,5x
	Infiltrált szél	8x

7. táblázat Teljes emlő homogén megavoltterápia és tumorágy HDR-AL boost brachyterápia után kialakult lokális recidívák előfordulási gyakorisága és az általunk vizsgált kockázati paraméterek közötti kapcsolat

Vizsgálatunkban a preoperatív mammográfián látható mikrokalcifikáció és az EIC kapcsolatáról a kevés betegszám miatt biztos következtetést nem tudtunk levonni, de adataink egybeesnek más szerzők nagy esetszámú tanulmányainak eredményeivel (47, 85).

A sebészi rezekciós szél nagysága a legfontosabb prognosztikai faktor a lokális recidívák kialakulásában, és ugyanilyen meghatározó szerepet tölt be a CTV kijelölésekor is

a brachyterápiás kezelés során. Saját vizsgálatunkban is igazoltuk ezt, hiszen az összes vizsgált paraméter közül az **infiltrált rezekciós szél jelentette a legnagyobb kockázatot (8x)** a lokális daganatkiújulásban (7. táblázat).

Abban az esetben, ha a sebészi rezekciós szél daganatosan infiltrált reexcízió javasolható, amennyiben az technikailag kivitelezhető. Neuschatz és munkatársai pozitív, illetve 2 mm-nél kisebb rezekciós szél esetén javasolják a reexcíziót (117).

A lokális kiújulások megjelenésében az **endolymfatikus terjedés szintén magas rizikót** jelent, bár ezt többen vitatják. Beteganyagunkban a tumorsejtek endolymphatikus terjedése esetén a lokálrecidíva előfordulása 2,5 -szeresére emelkedett. A 20 beteg közül, akiknél endolymfatikus terjedés igazolódott, egy esetben volt a nyirokcsomó státusz negatív, a többi betegben 1-3 nyirokcsomó metasztázis igazolódott. Besana-Ciani és munkatársai 2008. májusában közölt tanulmányukban a nyirokcsomó státusz függvényében vizsgálták a rezekciós szél érintettségének hatását a lokálrecidívák kialakulásában (48). Igazolták, hogy a konzervatív műtét után a tumorosan infiltrált rezekciós szél elsősorban a nyirokcsomó negatív betegekben jelent statisztikailag nagyobb valószínűséget a lokális kiújulások kialakulására, és ezzel párhuzamosan alacsonyabb túlélést. Nyirokcsomó metasztázis fennállása esetén a pozitív excíziós szél prognózisban betöltött szerepe kisebb. A szerzők ebben az esetben is reexcíziót javasoltak, ezáltal a betegek kórjóslatát elsősorban a nyirokcsomó áttétek és kevésbé a pozitív rezekciós szél befolyásolja.

A boost kezelés indikációjának felállításakor a legtöbben 5 mm-nél kisebb ép rezekciós szél esetén tartják indokoltnak a tumorágy emelt dózisú besugárzását. Saját vizsgálatunk is megerősíti mindezt, hiszen 5 mm-t meghaladó szabad rezekciós szél esetén 85 beteg közül egyetlen esetben (1,2 %) fordult elő daganatkiújulás. Egy 2005-ben megjelent japán vizsgálatban legalább 5 mm ép széllal, parciálisan operált korai emlőrákos betegeken tanulmányozták a 10 Gy összdózisú boost (elektronbesugárzás) besugárzás szerepét. 62 hónap median követési idő után a boost irradiáció a lokális recidívák számát ugyan abszolút mértékben csökkentette, de ez statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak (120). Ez alapján úgy tűnik, hogy 5 mm, vagy annál nagyobb ép rezekciós szél esetén a 10 Gy összdózisú kiegészítő besugárzás elegendő a tumorágy lokális kontrolljának fenntartásához.

Beteganyagunkban az **5 mm-nél kisebb széli ép excindátum esetén a lokális recidíva kialakulásának kockázata 2,5-szeresére emelkedett.** Ugyanakkor ilyen feltételek mellett a dóziseszkaláció opcionális, a kérdésben nincs egységes állásfoglalás, a tanulmányok döntő részében 10 és 20 Gy dózistartomány közé esik a tumorágy besugárzásának

összdózisa. Neuschatz és munkatársai 2003-ban publikált vizsgálatában a rezekciós szél nagyságától függően emelték a boost besugárzás dózisát. Pozitív, illetve 2 mm-nél kisebb ép rezekciós szél esetén ők is reexcíziót javasoltak, amennyiben technikailag kivitelezhető. Ha a rezekciós szél 2mm-nél kisebb volt 20 Gy, 2 és 5 mm között 14 Gy, 5 mm-nél nagyobb szabad sebési szél esetén pedig 10 Gy volt a boost sugárkezelés dózis tanulmányukban. 12 éves median követési idő után eredményeikből azt a következtetést vonták le, hogy az első 5 év követési idő után az összes csoportra vonatkozóan meglehetősen alacsony volt a lokálrecidívák aránya, ezt követően viszont a pozitív/ közeli (<2mm) rezekciós szél esetén szignifikánsan magasabbá vált (17%), még megemelt boost dózis (20 Gy) mellett is (117).

Saját vizsgálatunkban 10 Gy frakciódózisú boost besugárzással 46,1 hónap követési idő után 5,4 %-ban eredményezett lokálrecidívát, ami jó eredménynek tartható. Ugyanilyen besugárzási paraméterek mellett Hammer és munkatársai 76 hónap követési idő után 5%-os lokálrecidíva arányt ért el (80), így saját vizsgálatunkban is csupán mérsékelt növekedésre számítunk a lokális recidívák megjelenésében a továbbiakban.

A CTV meghatározásához fontos a tumorág pontos lokalizálása a céltérfogattévesztés elkerülése érdekében. Ehhez a klinikus számára is szükséges az emlőrák biológiai paramétereinek és a tumorterjedés természetének bizonyos szintű ismerete. Vicini és munkatársainak 2004-es közleményében a daganatterjedés mértékét vizsgálták 333 parciálisan műtött emlőrákos nőbeteg reexcíziós specimenjének patológiai feldolgozásával. Megállapították, hogy 10 mm-en belül 81%-ban, míg 15 mm-en belül a betegek 91 %-ában igazolható tumorterjedés (154). Mindez igazolta azt az eddig is általánosan alkalmazott gyakorlatot, amely szerint boost besugárzáskor a tumorág körül 1-2 cm-es biztonsági zónával jelölik ki legtöbbször a besugarazni kívánt céltérfogatot.

A boost sugárkezelés lokális kontrollra gyakorolt hatását és a besugárzott volumen közötti kapcsolatot többen vizsgálták. Saját vizsgálatunkban a tumorág tűzdelése átlagban 6-9 db tüvel történt, ezáltal **a boost CTV 30cm³ – 45 cm³ között változott.** A nagyobb számú szövetközi applikátor használata során a CTV dózis homogenitása/konformalitása jobb, vagyis csökkenthető az alul-, illetve felüldozírozott területek aránya. A késői radiogén károsodások (fibrosis, teleangiektázia) minimalizálhatók, ha a CTV az általunk használt értéken belül van és a referenciadózis a bőr alatt legalább 8 mm-re van. A 10 Gy HDR-AL brachyterápia meredek dózisesésével a bőr, és bőr alatti kötőszövet szintjén a sugárterhelés a toleranciadózis alatt van.

Jobsen és munkatársai nagy betegszámú (967 beteg) és hosszú követési idejű (median 141 hónap) vizsgálatában a tumorágy kiegészítő elektronbesugárzását követően a besugárzott boost-volumen alapján (1. csoport: $< 66 \text{ cm}^3$; 2. csoport: $66\text{-}98 \text{ cm}^3$; 3. csoport: $>98 \text{ cm}^3$) értékelte a lokális kiújulások gyakoriságát (96). Megállapították, hogy a 3 csoport között nem volt különbség a lokálrecidívák kialakulásában és azok helyében sem. A 15 éves recidívamentes túlélés sorrendben 87,9%, 88,7 % és 89% volt a három vizsgált csoportban (érdemes megjegyezni, hogy a 40 évnél fiatalabb betegek esetén 5 éves követési idő után még szignifikáns különbség volt a csoportok között, ez azonban az idő előrehaladtával eltűnt). Ugyanígy pozitív rezekciós szél esetén sem igazolódott, hogy a boost irradiáció során a besugárzott volumen nagyságának változása hatással lenne a lokálrecidívák előfordulási gyakoriságára. A tanulmány ugyanakkor a késői radiogén mellékhatásokat nem értékelte a besugárzási volumen függvényében.

Egy másik vizsgálatban ugyanakkor a HDR-AL boost céltérfogata összefüggést mutatott 10 évre vonatkozóan T1-T2 emlőrákok lokálrecidívájának kialakulásában, előnyben részesítve a nagyobb céltérfogatot (83 cm^3), melyet a mi anyagunk hasonlóan Hammer anyagával nem tudott igazolni (135).

A CTV nagyságának és a boost irradiációt kísérő radiogén mellékhatások összefüggéséről elenyésző adat található a szakirodalomban. Az egyes vizsgálatok eltérő paraméterek mellett (betegszelekciós feltételek, frakció-, és összdózis, besugárzási modalitás, követési idő) alig-alig közölnek toxicitási mutatókat, ehelyett inkább a kozmetikai eredményességre fókuszálnak, ami nem áll mindig szoros összefüggésben a radiogén mellékhatások gyakoriságával. Hammerék vizsgálati eredményeivel való összehasonlítás –tekintettel a két kezelési protokoll nagyfokú hasonlóságára-célszerűnek látszik. Tanulmányukban 76 hónap követési idő után 6,5 %-ban alakult ki valamilyen grádusú fibrotikus csomó a tumorágy területén, illetve 11 %-ban észleltek teleangiektáziát (79,80,81). Ez nagyságrendileg azonos a saját vizsgálatunkban tapasztalt késői mellékhatások előfordulási gyakoriságával: beteganyagunkban 7 % **-ban alakult ki maximum grade II fokozatú fibrozis és teleangiektázia.**

A HDR-AL boost kezelés ugyanazon frakció dózisát ($1 \times 10 \text{ Gy}$) használva összehasonlítva a 15-20 Gy LDR brachyterápiával és 15 Gy elektronterápiával az 5 évre vonatkozó lokális kontrollt egyaránt 90-93%-osnak találta Hammer és munkatársainak tanulmánya, ugyanakkor a grade >2 késői sugárkárosodás a magasaktivitású kezelésben lényegesen magasabb százalékban lépett fel. Ugyanakkor multivariációs analízissel a három kezelési forma kozmetikai eredményessége azonos, illetve az adjuváns kemoterápia ezt

lényegesen rontotta (79). Hammer és munkatársai és mi adjuváns kemoterápiában a vizsgálatban részt vett betegeinket nem részesítettük, indikált esetben egyedül hormonkezelést kaptak (80).

Sugaras mellékhatásokat sugárbiológiai alapokon is vizsgálva retrospektíve kiszámítottuk a 10 Gy HDR-AL kezelés BED értékét a késői mellékhatásokra, valamint az összehasonlíthatóság kedvéért ugyanolyan dózisu elektronbesugárzásra is (160 Gy₂ vs 120 Gy₂). **Annak ellenére, hogy a két kezelés között a BED értékben jelentős különbség volt, a kezelések késői radiogén toxicitásának előfordulási gyakorisága nagyságrendileg nem különbözött egymástól hasonló követési idő mellett. Ennek oka elsősorban abban keresendő, hogy a magas frakciódózis ellenére saját vizsgálatunkban a besugárzott volumen nagysága ezt vélhetően sikerrel kompenzálta, miközben az onkológiai eredményesség nem romlott.** (Kritikusan meg kell jegyezni, hogy saját vizsgáltunk esetén a hosszútávú követési eredmények nem ismertek, viszont Hammer és munkatársai 6 évet is meghaladó követési idővel rendelkező toxicitási eredményei alátámasztani látszanak feltételezésünket).

A homogén perkután irradiációt követő „boost” technikát és sugárkvalitást illetően érdekes Kovács és munkatársainak a megállapítása a foton és elektronbesugárzással járó tüdőterhelés volumetriás vizsgálatát illetően (103). Megállapítást nyert, hogy a tüdőterhelés elektron boost esetén 168,35 cm³ volt, szemben foton boost használata esetén a 42,3 cm³-rel. Ez feltételezi, hogy a HDR-AL brachyterápia meredek dózisgradiensét is figyelembe véve a tüdőterhelés hasonló nagyságrendű lehet.

A HDR-AL lokálrecidívára vonatkozó előnye külső sugárkezeléssel szemben boost besugárzás alkalmazásában további megerősítést nyert Knauerhause és munkatársai munkája alapján hosszú utánpótlással (94 hónap) 4,1 % illetve 9,9% volt (100).

Összefoglalásként megállapítható, hogy korai emlőrákos betegek emlőmegtartó műtétét követően **közelikimetszés** (<5 mm) és **EIC pozitivitás** esetén a tumorágy emelt dózisu besugárzása javasolt. 50 Gy teljes emlő megavoltterápia és **10 Gy HDR-AL boost** fenti paraméterek esetén a **lokális kiújulások arányát csökkentette** (tekintettel a kis betegszámra, statisztikai kiértékelést tanulmányunk során nem végeztünk). 10 Gy boost HDR-AL brachyterápia esetén a radiogén károsodások előfordulása elsősorban a **boost céltérfogat nagyságától** függően változott. **30 cm³-45 cm³ közötti CTV esetén ennek gyakorisága vizsgálatunkban a 7 %-ot nem haladta meg. Az 5x2 Gy elektron és 1x10 Gy HDR-AL boost kezelés között lévő jelentős BED különbséggel (120 Gy₂ versus 160**

Gy₂) a késői sugárkárosodások súlyossága, illetve gyakorisága önmagában nem magyarázható, kialakulását elsősorban a CTV nagysága dönti el!

6.2. Egyedüli intersticiális CO⁶⁰ MDR brachyterápia emlőmegtartó műtét után

A korai emlőrák kezelésében az elmúlt két évtizedben intenzív klinikai kutatás folyik annak eldöntésére, hogy szükséges-e minden betegnél a maradék emlő homogén besugárzása 5-7 hét alatt, vagy bizonyos esetekben elégséges a tumorágy biztonsági zónával történő egyedüli besugárzása. Ez utóbbi sugárterápiás eljárás rövid időtartamú (4-5 nap), ezért accelerált parciais emlőbesugárzásnak (Accelerated Breast Partial Irradiation: ABPI) hívja a szakirodalom. A kérdés még napjainkban sem eldöntött, nyilván a megfelelő utánkövetési idő után mondható vélemény elsősorban a késői radiogén mellékhatások súlyosságáról és formáiról.

Az emlőrák konzervatív műtétjét követő szövetközi lokális brachyterápiát Magyarországon elsőként a FOK-ban 1987-ben vezették be MDR manuális technikával Co⁶⁰ radionuklid (lineáris aktivitás: 133-137 MBq/cm) alkalmazásával. 1987. novembere és 1992. júniusa között besugarazott 70 nőbeteg I és II. stádiumú mellrákjának kezelési eredményeit elsősorban a radiogén mellékhatások szempontjából értékeltük (25,30).

A betegek konzervatív emlőmegtartó műtéten estek át, a medián életkoruk a műtét idején 52 év volt (szélső értékek: 20-87 év, átlag: 52,5 év). A primer tumor előfordulása azonos gyakoriságú volt a két emlőben, a daganat elhelyezkedését tekintve pedig a külső-felső negyed volt a leggyakoribb lokalizáció. A szövettan leggyakrabban ductalis eredetű karcinómát igazolt (62/70, 89%), ezen belül döntően infiltráló duktális karcinoma (45/70 = 64%). Nyirokcsomó-disszekciót 49 esetben végeztek, 46 alkalommal nyirokcsomó metasztázis nem volt kimutatható, 3 betegnél pedig mikroszkóposan pozitív tumoros áttét igazolódott, ugyanakkor 21 esetben axilla feltárás nem történt. Betegenként átlagosan öt nyirokcsomót távolítottak el. Huszonkét esetben volt ismert az eltávolított nyirokcsomók száma, amelyek medián értéke 4,5 volt (átlag: 4,6, szélső értékek: 1-15). A rezekciós szél tumoros érintettségéről, a nukleáris grade-ről, a receptor-státuszról, az EIC jelenlétéről, az érinvázióról, a szövettani grade-ről és más paramétereikről hiányosak voltak az adatok.

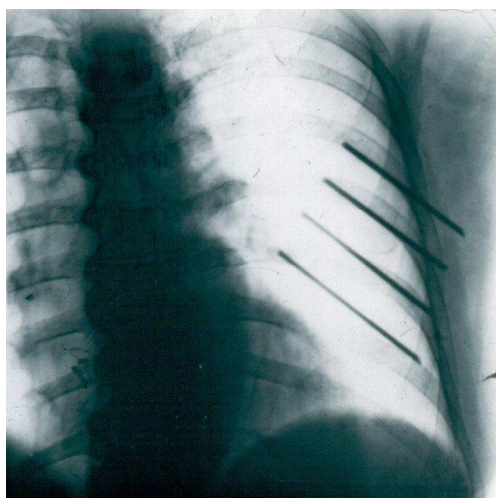
A sugárkezelésre a műtét után medián 32 nappal (átlag: 39 nap, szélső értékek: 9-119 nap) került sor.

Távoli áttétek jelenlétét mellkasi röntgenfelvétellel, hasi ultrahang vizsgálattal és bizonyos esetekben egésztest csontszcintigráfiával zártuk ki. A sugárkezelés megkezdése előtt az elvégzett staging vizsgálatok senkinél nem igazoltak távoli metasztázist.

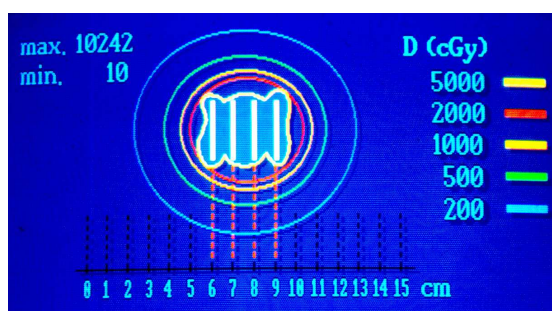
A Co^{60} -tűkkel végzett sugárkezelésre helyi érzéstelenítésben került sor. A tűk medián száma 5 (szélső értékek: 2-8) volt, melyeket egy síkban, egymástól 10 mm távolságra, párhuzamosan helyeztünk el (25. kép). Az aktív források geometriáját inaktív állapotban szimulátor-felvételekkel ellenőriztük, s a szükséges korrekciókat a besugárzás előtt elvégeztük. Modelleztük 4 db Co^{60} tű ideális (egymással párhuzamos) intersticiális elhelyezése esetén a számított dózisprofilt (26. 27. kép). A tűket a környező egészséges szöveteket érő sugárdózis csökkentése érdekében úgy helyeztük el, hogy azok a bőrtől, illetve a mellkasfaltól legalább 15, illetve 10 mm távolságra legyenek. Az előírt sugárdózis leadásához szükséges időt a párizsi dozimetriai rendszer szerint számítottuk ki, a források lineáris aktivitása a kezelések elején (1987. november) 133-137 MBq/cm volt. A besugárzási dózis a Co^{60} -források felszínétől 5 mm-re számítva 50 Gy volt, melynek eléréséhez szükséges idő a tanulmány elején 10 óra, a végén 22 óra volt. Az intersticiális implantáció legfontosabb jellemzőit a 8. táblázat foglalja össze.

Izotóp	Co^{60}
A forrás kezdeti lineáris aktivitása	133-137 MBq/cm
A forrás hossza	4 cm
Források elhelyezése	10 mm (egymás középpontjától mérve)
Síkok száma	1
Katéterek median száma (átlag, szélső értékek)	5 5 (5,2-8)
A dózisiráta a tanulmány kezdetén	2,8 Gy/óra 10 mm-re
A dózisiráta a tanulmány végén	1,3 Gy/óra 10 mm-re
Dózisszámítási módszer	Párizs dozimetriai rendszer
Besugárzás időtartama a tanulmány elején	10 óra
Besugárzás időtartama a tanulmány végén	22 óra
Műtét és BT közt eltelt median idő (átlag) szélső értékek	32 nap (39, 9-119 nap)

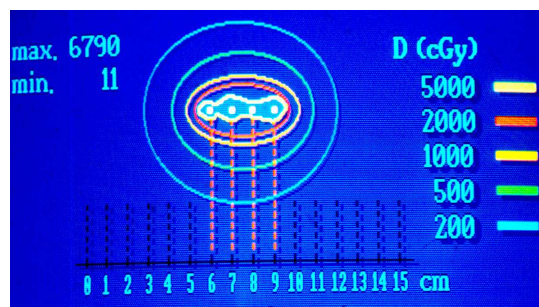
8. táblázat Az MDR brachyterápiás kezelés jellemzői



25. kép 4 darab, egysíkban, egymástól 1 cm-re elhelyezett Co^{60} tű helyzetének röntgen lokalizációs felvétellel történő ellenőrzése (párhuzamos elhelyezés)



26. kép Egymástól 1 cm távolságra párhuzamosan elhelyezett 4db 530 MBq aktivitású Co^{60} tű esetén a dóziseloszlása a tű síkjában horizontálisan 10 órás kezelés alatt



27. kép Egymástól 1 cm távolságra párhuzamosan elhelyezett 4db 530 MBq aktivitású Co^{60} tű esetén dóziseloszlása a tű síkjára szagitálisan 10 órás kezelés alatt

Az emlőtűzdelést követően a forrásokat és a branült eltávolítottuk, majd a beteget a következő nap reggelén hazaengedtük. Citosztatikus terápiát 13 beteg kapott, ebből 7 adjuváns (4 beteg esetén antraciklin-tartalmú) kezelés volt. Antiösztrogén terápiában 7 személy részesült.

2002. júniusa és októbere között a túlélőket fizikálisan megvizsgáltuk, fotót készítettünk az emlőjükről, valamint mammográfia és emlő-UH vizsgálat történt. Azon betegeknél, akiknél a kezelt területen tapintható elváltozást észleltünk, további képalkotó vizsgálatok (emlő-MR, MIBI-szcintigráfia, illetve PET-vizsgálat) elvégzése vált szükségessé annak eldöntésére, hogy sugárfibrózisról vagy lokális recidíváról van szó.

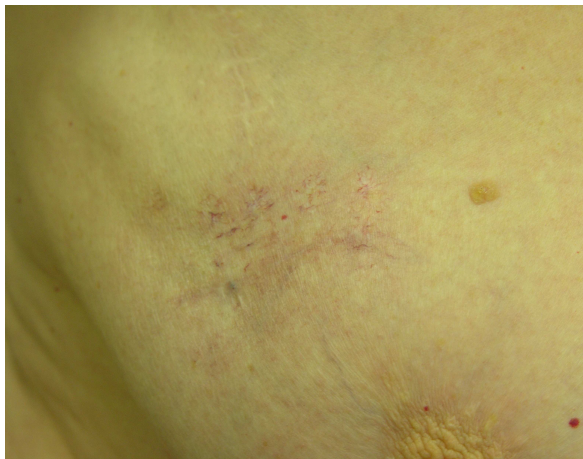
A Co⁶⁰ brachyterápiás kezelést követően medián 12 év követési idő alatt a 70 emlőtűzdelésben részesített betegből 30 (43 %) halt meg, ebből 18 az alapbetegség disszeminációjában. A 40 túlélő betegből összesen kettőnél igazolódott a tumorrecidíva 38 tumormentes. Ugyanakkor az összes betegre vonatkoztatva a lokális recidíva 17/70 (24 %) betegnél alakult ki medián 2 évvel (átlag: 4 év, szélső értékek: 0,5-14,5 év). A 17 lokálisan recidívált betegből 10 személy 2002-ig disszeminált emlőrákban halt meg, ami az összes eddigi haláleset egyharmadát tette ki.

A sugárzás hatására a bőrön, illetve szubkután szövetekben kialakult késői mellékhatások értékelésére a Late Effect of Normal Tissues (LENT) Subjective-Objective-Management-Analytic (SOMA)-skálát használtuk, melyet az EORTC és az RTOG dolgozott ki (140). A kozmetikai eredményt Harris és munkatársai szerint értékeltük (84).

A vizsgált betegcsoport 97%-ának (33/34) volt grade 2, vagy annál súlyosabb késői mellékhatása, 59 %-ának (20/34) grade 3 vagy 4 sugárzás-okozta sérülése (28. és 29. képek).

A 12 év követési idő végére 85%-ban grade 2 vagy magasabb és 41%-ban grade 3 **teleangiektázia** alakult ki. A teleangiektáziát nem vizsgáltuk azoknál a betegeknél, akiknél sugársérülés miatt (tumormentesen) abláció/excizió történt.

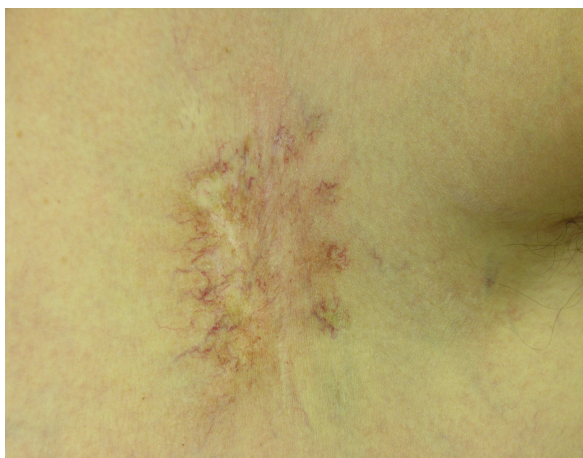
Lokalizált fibrózis a betegek 88%-ában jelentkezett, amely 35%-uknál 3-as fokozatú volt. A **zsírnekrozis** valamilyen formáját az esetek 41%-ában lehetett kimutatni. Egyéb mellékhatást nem észleltünk. A **kozmetikai eredmény** 50%-ban (17/34) volt rossz vagy közepes.



a) grade 2



b) grade2



c) grade 3



d) grade 3

28. kép Grade 2 (a és b) és grade 3 (c és d) teleangiectázia fényképe



a) grade 2



b) grade 3

29. kép Grade 2 (a) és grade 3 (b) fibrózis mammográfiás képe

A kezelés sugárbiológiai értékeléséhez a daganatra, illetve a késői mellékhatásokra (fibrózis, teleangiectázia, zsírnekrózis) retrospektíve a BED-értékeket is kiszámítottunk a [2] egyenlet alapján (9. táblázat)

	2,8 Gy/h dózis ráta*	1,3 Gy/h dózis ráta*
	DNS-javító repair állandója (0,5 h⁻¹)	
Helyi tünetmentesség (Gy₁₀)**	59	43
Teleangiectázia (Gy₃)**	133	77
Fibrózis (Gy₂)**	185	101

9. táblázat A tumor-, és az endothel-sejtekre, valamint a szubkután szövetekre számított BED értékek.

* A számításokhoz két dózISRátát használtunk a forrás felszínétől számított 1 cm távolságra, a tanulmány kezdetén és végén. A számítás median 5db Co⁶⁰ forrásra történt. A kapcsolódó kezelési idők (T) 10, illetve 22 óra voltak.

**10, 3 és 2 Gy α/β értéket használtunk a helyi tünetmentességre, az endothelsejtekre és a szubkután szövetekre vonatkozóan.

6.2.1. Megbeszélés

Amíg a korai emlőrák konzervatív műtétjét követően a külső besugárzás és a boost kezelés kombinációját régóta alkalmazzuk annak érdekében, hogy a tumorágy megfelelő dózist kapjon, addig a kizárólagos tumorágy-besugárzás szerepének vizsgálata az 1990-es években kezdődött. Javasloi abból indultak ki -csakúgy, mint a boost besugárzás indikációjánál-, hogy az ipsilateralis emlőtumor-recidívák döntő többsége a tumorágyból indul ki.

Az elmúlt két évtizedben, Európában és Amerikában néhány centrumban fázis I-II tanulmányt indítottak emlőmegtartó műtétet követően az akcelerált parciális emlőbesugárzások (APBI) vizsgálatára mind intersticiális brachyterápia, mind teleterápia

formájában (65,128,132,136,155). A módszer jelenleg még nem tekinthető standard kezelésnek, csak kontrollált klinikai vizsgálatok keretein belül folytatható, mert még nem bizonyított, hogy APBI-t követően hasonló vagy kevesebb mellékhatás árán, ugyanolyan lokális daganatmentesség biztosítható a beteg számára, mint az 5-7 hétig tartó, teljes emlő külső sugárkezelésével.

A korai, ún. pilot study-k eredményei nem voltak kedvezők: a Guy's Hospital anyagában a helyi kiújulások aránya magas (37%) volt, csakúgy mint Christie Hospital vizsgálatában, ahol 8 éves követési idő után az egyedüli tumorág-besugárzásban részesült betegeknek majdnem kétszeres volt a lokális recidívák aránya, mely 25% -ot is eléri, szemben a kombinált sugárkezelésben részesült egyének 13%-val (65,132).

A kezdeti sikertelenségek elsősorban a betegszelekció pontosítására hívta fel a figyelmet. Az indikáció pontosítása és az irradiációs technikák fejlődése következtében az APBI-kezelések eredményei javulni kezdtek. Jelenleg 6 randomizált, multicentrikus, fázis III vizsgálat van folyamatban nemzetközi szinten, amelyek eredményei remélhetően segítenek az egyedüli tumorág-besugárzás szerepének tisztázásában (78).

Saját vizsgálatunk a 80-as évek végén kezdődött, amikor az APBI-kezelések a fenti okok és a hiányos sugárbiológiai ismeretek miatt még nem megfelelő szinten történtek. Az emlő egyedüli brachyterápiája jelenleg nem ajánlott a helyi kiújulás szempontjából magas kockázatú tumorok esetében. Betegcsoportunkban a magas, 24%-os recidiva arány a nem megfelelő betegbeválasztásra utal, melyek közül kiemelendő a nagyszámú medulláris és lobuláris karcinomák aránya, környezetükben nagy %-ban DCIS komponenssel és a rezekció vonalának bizonyított tumoros infiltrációja. Ezeken túl technikai okok is szerepet játszottak a lokális kiújulások magas számában, mint a ^{60}Co radionuklidok egy síkban történő szövetközi elhelyezése és a besugárzás tervezés akkori formája, amellyel a CTV-ben dózis konformitás és homogenitás nem volt biztosított.

A rossz beteg beválasztás után a tumorág egyedüli szövetközi **MDR manuális brachyterápiával a dózis inhomogenitás és nem kellő konformitás a CTV-n belül** a recidívák számát emelte. Ugyanakkor a radiogén károsodások súlyossága és száma is emelkedett, ezek között 85%-ban grade II súlyosságú teleangiektázia és közel 90%-ban grade I-II súlyosságú fibrozist lehetett diagnosztizálni 12 éves medián utánkövetési időben (25,30). A késői radiogén toxicitások magas arányát (59% grade ≥ 3 mellékhatás) elsősorban a hosszú (144 hónap) **követési idő** magyarázza, amely ismételt aláhúzza az egyes klinikai vizsgálatok 5 éven túli követésének szükségességét.

Összehasonlítva a standard 50-66 Gy összdózisú, teljes emlő külső sugárkezelésével a saját MDR kezelésünket, a számított **BED-értékek alacsonyabbak mind fibrózisra és teleangiektáziára, mind pedig a tumorkontrollra vonatkoztatva** (30). Ebből az következik, hogy az irodalomból ismert különböző APBI tanulmányokat kísérő eltérő toxicitási gyakoriság, illetve a saját anyagunkban talált kifejezetten magas grade ≥ 3 késői sugárkárosodás oka, nagy valószínűséggel egyedül a BED-értékekkel nem magyarázható.

Ha a módszert a jelenleg elfogadott indikációs körben alkalmaztuk volna, (szervmegtartó emlőműtét szabad rezekciós vonallal, maximum T2 tumor nagyságig, DCIS komponens nélkül), **a lokálrecidivák száma az 5%-ot vélhetően nem haladta volna meg annak ellenére, hogy egy síkban történt a Co^{60} applikátorok szövetközi elhelyezése átlag 72cm^3 ($36\text{-}108\text{ cm}^3$) CTV-ben.** Erre utal a beteganyagunk részletesebb feldolgozása.

7. HDR-AL brachyterápia/megavoltterápia végbél középső és alsóharmadi korai stádiumú (Dukes B1) karcinómában. Saját terápiás protokoll

A rektum alsóharmadi rákokban, -többszörös előfordulás, regionális és távoli áttétek kizárása esetén- lehetőség van a megfelelő radikalitású (R0, kérdéses R1) lokális excízió elvégzésére, szerv és funkció megtartással. A lokális excíziót követő posztoperatív sugárkezeléssel a lokális eredményesség tovább javítható, mely a funkcionális eredményességet nem rontja. Ennek nem mond ellent, hogy a rektum adenokarcinómák relatíve sugárérzékenyek (mindenekelőtt a fej-nyak és méhnyak, valamint analis csatorna tumoraival összehasonlítva). A sugárterápia létjogosultságát Brierley és munkatársai véletlen beválasztású klinikai vizsgálatukkal igazolták (51). A korai stádiumban egyedüli sugárkezeléssel 52 Gy összdózissal 50%-os lokális tumorentességet lehet biztosítani, de környezetet is infiltráló tumorstádiumban ugyanez még 30%-ban elérhető. A kezelés mindenekelőtt idősebb betegeknél ajánlott, akiknél a radikális műtét magas szövődeményekkel járna.

A végbél alsóharmadi rákokban a brachyterápiás kezelések több formája ismert. Időben legkorábbi erre vonatkozó vizsgálatok Papillontól származik, aki kontakt röntgenbesugárzást alkalmazott (126). A betegkomfort növelés céljából a korábbi intracavitális röntgenterápiát az intracavitális brachyterápia váltotta fel, kezdetben alacsony dózisteljesítményű sugárkezeléssel (LDR), melyet a magas dózisteljesítményű (HDR) besugárzás követett. A HDR-AL brachyterápia az ép környezet szöveti sugárkárosodását csökkenti egy vagy több katéter, illetve árnyékolt applikátorok alkalmazásával, mely

utóbbit használunk magunk is (139). Ezeken túl a brachyterápiás technikák között lehetőség van a szövetközi un. intersticiális formára is, mely az un. intervenciós sugárkezelési formák közé tartozik. A minőségbiztonság és ellenőrzés mindenképpen feltételezi a CT, illetve MR alapú besugárzástervezést.

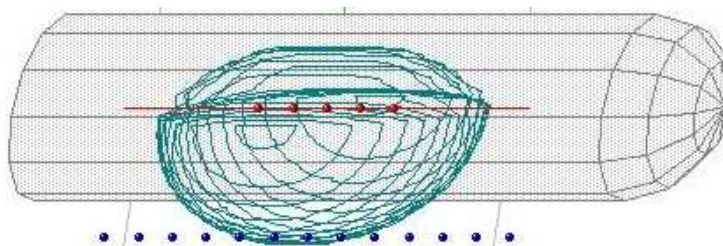
A rektum tumorok sugárkezelésének a dózis-hatás görbáját Fortier és munkatársai is vizsgálták megállapítva, hogy 40 Gy-el szemben az 50 Gy 91%-os lokális tünetmentességet tud biztosítani a 67%-ossal szemben (71). Ezek alapján egyértelmű, hogy rektum tumorokban a műtétet kiegészítő sugárkezelés dózisa 50-60 Gy között optimális, ugyanakkor ennél magasabb dózisu sugárkezeléssel, valószínűleg akár 80 Gy dózissal a lokális kontroll tovább javítható (109). Nyilván a terápiás döntésben ebben a lokalizációban is lényeges szempont, hogy a korai/késői sugárkárosodások az összdózis emelésével fokozódnak.

A 80-as évek közepén még nem rendelkezünk olyan sugárbiológiai ismeretekkel (talán még ma sem) ami a kis szöveti elnyelődésű sugarat, mint az üregi felületi röntgenterápiát, sugárbiológiai alapon tudja hasonlítani a magasabb szöveti elnyelődésű brachyterápiával. A hiányos elméleti ismeretek ellenére ígéretesnek tűnt a brachyterápia teleterápia sorrendben a kezelés, szem előtt tartva kuratív kezelés esetén a lokális dózis értékét, ami minimálisan 50Gy.

Terápiás protokollunkat a fentiek figyelembevételével korai stádiumú végbél alsó harmadi karcinomák kuratív kezelésére alkalmaztuk. 1989-ben kezdtük kezeléseinket, HDR-AL brachyterápia és megavoltterápia kombinációjával és sorrendjében (16, 17, 18, 21,22). 1989. április és 1992. március között a FOK-ban 20 betegnél történt teljes dózisu sugárkezelés HDR-AL intrakavitális brachyterápia (Ir^{192} radionuklid, 365 GBq aktivitással), megavoltterápiával kiegészítve, posztoperatív céllal (9). A betegek átlagéletkora 59,5 év (szélső értékek: 41-78 év) volt, 12 nőbeteg és 8 férfibeteg részesült a fenti kezelésben.

A betegbeválasztás feltételei az alábbiak:

- Mobilis, polypoid adenokarcinoma (grade I.) a végbél alsó (esetleg középső) harmadában, a záróizomtól 10 cm-en belül, anális csatorna tumoros érintettsége nélkül (HDR-AL brachyterápiás applikátorok maximális aktív hossza 12 cm) (30. kép)



30. kép 50 %-ban árnyékolt rektális applikátor, felszínétől 6 mm-re normált dózisprofil

- Dukes B1 stádium
- A tumoros infiltráció körkörösén a végbél nyálkahártya 25%-át nem haladja meg (nagyobb tumort lokális excízióval nem lehet ablasztikusan eltávolítani)
- Lokális excízió széle minden irányban tumormentes (R0,R1)
- Műtét után a végbél belső átmérője minimum 2 cm, ezáltal a HDR-AL brachyterápia applikátora perforáció veszélye nélkül felvezethető

A kezelési protokoll:

- Lokális excíziót követően 6 héten belül kezdődik HDR-AL brachyterápia 5 Gy dózissal (applikátor felszínétől számított 6 mm-re normálva) hetenként ismételve, hat frakcióban, azaz 30 Gy összdózissal.
- HDR-AL brachyterápia egy vagy két szektorban árnyékolt (sugárfogó betét) speciális rektális applikátorral történik, számítógépes dózistervezéssel.
- HDR-AL brachyterápiák után rövid időben (két héten belül) kismedence megavoltterápia CT alapú 3D besugárzástervezéssel a végbél középsíkjára számított 24 Gy összdózissal/2 Gy frakciódózissal.

7.1. Onkológiai eredmények/sugaras károsodás

A végbél alsóharmadi tumoroknál az onkológiai eredményesség a lokális excíziót követő posztoperatív sugárkezeléssel javítható. Saját vizsgálatunkban húsz rektum alsó harmadában elhelyezkedő adenokarcinomás betegen lokális excízió és HDR-AL brachyterápia/megavoltterápia után átlag 36 hónapos (18 hónap – 60 hónap) utánkövetéssel

értékeltem. Dukes B1 stádiumban kezelt betegek közül 9/12 betegnél tünet-, és panaszmentességet találtunk. A további három betegnél a lokális recidíva 30, 10 illetve 1 hónappal a kombinált kezelés után alakult ki, akiknél radikális abdominoperineális rektumexstirpáció vált szükségessé. Sem a lokálisan recidívált majd radikálisan operált, sem a kezdettől fogva recidívamentes betegek utánkövetése során újabb kiújulás vagy távoli áttétet CT-vel, Uh-val, mellkas rtg.-el, kolonoszkopiával, illetve tumormarkerral nem lehetett igazolni.

Ugyanakkor mind a négy Dukes B2 stádiumú betegben lokális recidíva lépett fel igazolva azt a tényt, hogy mélyebb daganatos infiltráció esetén a lokális excízióval ablasztikus műtét nem végezhető el, így a posztoperatív brachy/megavoltterápia nem lehet eredményes gyógy mód (10). Négy további kuratív célból hasonló módon kezelt beteg utánkövetése nem volt folyamatos, ezért az eredményességre vonatkozóan nyilatkozni nem lehet. Az eleve palliatívnak tervezett négy további betegünk kezelésével elért eredmény (rövid utánkövetés az előrehaladott stádium miatt) a kombinált kezelés minősítésére nem alkalmas.

A sugárkezeléssel összefüggésben hozható korai károsodás három betegnél fordult elő alacsony grádusú (grade1-2 fokozatú), elsősorban végbélre lokalizálva, mely miatt a sugárkezelést megszakítani nem kellett, konzervatív kezeléssel gyógyultak. Súlyosabb késői mellékhatást a követési időn belül nem észleltünk.

7.2. Megbeszélés

Az abdominoperineális rektumexstirpáció a rektum középső és alsóharmadi tumorok kuratív kezelésében a jelenleg elfogadott terápia. Ugyanakkor a korai stádiumban évtizedes hagyományai vannak a széles környezetű lokális excíziónak, mellyel szervmegtartás válik lehetővé, ezáltal az életminőség jelentősen javítható. A szervmegtartó sebészi kimetszés onkológiai eredményességét tovább javítja a megfelelő dózisú és technikájú posztoperatív sugárkezelés a záróizomfunkció megtartásával, amennyiben az a CTV-n kívül esik (sugárkezelés okozta hegesedés inkontinenciát idéz elő). Mendenhall és munkatársai korai stádiumú rektum alsó harmadi tumorokban az egyedüli endokavitális sugárkezelés loko-régionális eredményességét a széles környezetű excízióval és azt követő külső sugárkezeléssel elérhető eredményességgel hasonlították össze megállapítva, hogy gyakorlatilag a két terápiás forma között a különbség minimális: 80%, illetve 86% (110).

Más lokalizációkhoz hasonlóan a műtétet követően hat héten belül célszerű megkezdeni az adjuváns sugárkezelést, ezáltal lényegesen jobb a lokális kontroll. Ennek biztosítéka a megfelelő technikával végzett sebészi kimetszés, hiszen csak így biztosítható a teljes sebgyógyulás, ami feltétele a sugárkezelés megkezdésének.

Korábban elsősorban inoperábilis (irrezekábilis) vagy kiújult betegségek kezelésére használtak az üregi brachyterápiát megavoltterápiával kiegészítve. Újabban a brachyterápiát elsősorban a HDR-AL módszer jelenti, kevésbé a korábban használt röntgenbesugárzás, mely a palliatív indikáció mellett kuratív terápiát is jelent (109). A jól megválasztott brachyterápiás célterületben a dózishomogenitás elérhető, megfelelő applikátorok használata esetén. Véleményem szerint az egyedüli üregi HDR-AL brachyterápiával biztonságosan, relative alacsony mellékhatásokkal, 6 mm-es szövetmélységre normált referencia dózissal és a védendő területek sugárvédelmét szolgáló árnyékolt applikátorokkal homogén dóziseloszlást lehet biztosítani, hasonlóan mások megállapításával (109). Kérdéses, hogy az intervenciós brachyterápiaként a szövetségi (intersticiális) formával a dózishomogenitás a sugárterápiás célterületben mennyire biztosítható jobban. Erre vonatkozóan elsősorban a klinikailag irrezekábilis stádiumú, vagy életkoruk miatt inoperábilis rektum alsó harmadi tumorok brachyterápiájában Roth és munkatársai valamint Kolotas és munkatársai, továbbá Coatmeur és munkatársai munkáját ismerjük, akik egymagában az intersticiális formát ajánlják, vagy azt perkután sugárkezeléssel kiegészítve (101, 57).

Az endokavitalis brachyterápia és perkután sugárkezelés sorrendisége nagy valószínűséggel a terápiás eredményeket nem befolyásolja. Mendenhal és munkatársai az általunk már korábban is alkalmazott sorrendet javasolják, ugyanakkor Jakobsen és munkatársai, valamint Hoskin és munkatársai mindenekelőtt előrehaladottabb tumorstádiumban a radiokemoterápiát követően ajánlják ezt a kombinált sugárkezelési formát (56,86, 94,108). A radiokemoterápia hatására megkissebbedett tumor kiegészítő kezelésében a brachyterápia indokolt lehet, a fordított sorrend nem racionális.

Evidenciaszintű kezelési formáról mindaddig nem beszélhetünk, amíg megfelelő prospektív randomizált vizsgálat a brachyterápia/megavoltterápia sorrendiségét, illetve a lokális excízió utáni időintervallum maximálisan megengedett idejét és dózisát illetően nem foglal állást, beleértve a szövődményeket is (146). Ennek hiányát Marijnen a témában áttekintő referátuma ismételten hangsúlyozza (109).

Saját vizsgálatunkban korai stádiumú végbél alsó harmadi karcinomák kuratív kezelésére HDR-AL brachyterápia és megavoltterápia kombinációját alkalmaztuk, mivel a

korábbi prospektív vizsgálatunkkal már igazoltnak láttuk, hogy az egyedüli posztoperatív telekobalt besugárzással az eredmény nem kielégítő (6). A sikertelenség oka elsősorban az, hogy a CTV-ben megfelelő homogenitású magas dózist egyedül perkután besugárzással nem tudunk elérni, ezért szükséges az intrakavitális technikával való társítása (kombinálása), akár a sugaras mellékhatások csökkentése céljából is. Irodalmi adatok szerint 50 Gy-nél magasabb dózisú kismencedei külső sugárkezelés esetén a késői sugaras károsodás (hólyag-végbél és genitális területen, valamint a lágyszövetekben) emelkedik, tekintettel a besugárzott volumen nagyságára (109). A késői sugaras mellékhatások között a végbél fibrózis, sztenózis, esetleg elhúzódó vérzéssel járó ulceratív elváltozások a meghatározók, mely utóbbi krónikus anémiához vezethet. Mindezek következtében az életminőség is rosszabb. Ezek között elsősorban a székletinkontinencia és szexuális dysfunkció meghatározó, elkerülésében ún. dózislimitáló faktort célszerű megjelölni. Ez figyelembe veszi a besugárzott volument, ahhoz rendelhető összdózist és frakciódózist. Mindezen szempontok igazolják az általunk ajánlott intrakavitális HDR-AL brachyterápia 6x5Gy (6 mm-re) dózisának 24 Gy perkután sugárkezeléssel kombinált formáját, melyet követően a késői radiogén károsodás nem fordult elő. A brachyterápia dózisa Hoskinnál 6x6 Gy kiegészítve a külső sugárkezeléssel, melynek eredményességéről saját vizsgálatunkhoz képest lényegesen későbbi időpontban számolt be (87).

Ugyanakkor nem tudunk magyarázatot szolgáltatni arra vonatkozóan, hogy a perirektális területre adott 54 Gy összdózissal saját betegeinken miért nem fordult elő egyetlenegy magas grádusú késői sugárkárosodás sem a követési időben. Nagy valószínűség szerint ennek magyarázata a kisebb besugárzott volumenben (CTV-ben) keresendő, mely a HDR-AL brachyterápiával lényegesen kisebb, mintha ugyanezt a dózist egyedül perkután sugárkezeléssel végeztük volna. **Mindez (bár nem sugárbiológiai alapon) magyarázza a dózis és volumen (mindenekelőtt a CTV) fontosságát a korai stádiumú rektum tumorok brachyterápiájában is.**

Tanulmányunkban 4/20 betegnél a lokális recidíva oka egyértelműen az előrehaladott tumorstádiumra vezethető vissza, ugyanakkor 3/20 betegnél korai stádium ellenére kiújult a betegség, melynek oka egyértelműen nem magyarázható. Feltételezve az esetleges dózishomogenitást és a besugárzástervezés pontatlanságát is, javasolható a perirektális terület intersticiális sugárkezelésének kombinálása intrakavitális sugárkezeléssel és perkután besugárzással. Ez utóbbi három sugárterápiás modalitás CT vagy MR alapú tervezése megodható, de az egyes dózisprofilok összegzése szoftverfejlesztést igényel.

A lokális recidívák okai az alábbiak lehetnek:

- HDR-AL brachyterápia dózis inhomogenitása a CTV-n belül (recidívák a kezelt területen belül jelentkeztek) és a nem megfelelő konformalitás.
- Applikátor elmozdulása (ezáltal a CTV-n belül aluldozírozott területek vannak)
- A megavolterápia relative alacsony dózisa (újabban kezelt betegeinkben a dózist 24 Gy-ről 30 Gy-re emeltük)
- A lokális excízió nem volt radikális (a szövettani minősítés nem történt megfelelő számú metszetből)

Az azonos tumorstádiumban azonos terápiás beavatkozást követő, de különböző időben kialakult recidívák fokozottan rávilágítanak a szervmegtartó tumorterápiában a gyakoribb utánkövetés szükségességére, legalább a kezelést követő első három évben.

Szervezett szűréssel, korszerű diagnosztikai eszközökkel (intraluminális UH, CT, PET) a végbél alsó (középső) harmadi tumorokat korai stádiumban lehet diagnosztizálni, és a brachyterápia/megavoltterápia a lokális excíziót kiegészítve teljes gyógyuláshoz vezet.

Saját és nemzetközi eredmények közel azonosak, így megállapíthatjuk, hogy az intrakavitális HDR-AL brachyterápia megavoltterápiával kiegészítve rektum alsó harmadi, 3 cm-nél nem nagyobb tumorokban megfelelő, illetve a radikális sebészettel azonos eredményű terápiás forma, mindennek előtt idősebb betegenél, illetve akik a kolosztomát elutasítják (109).

8. Új megállapítások

- A. FIGO IA2, I/B1-2 stádiumú méhnyakrákban megfelelő indikáció esetén (nem exofit tumorban) a preoperatív HDR-AL brachyterápia hatásos kezelés, hasonlóan az LDR formához.** Ezt sugárbiológiai alapon retrospektív vizsgálattal is igazoltam, LQ model alapján a HDR és LDR forma BED értékei jelentős különbséget nem mutattak. **A műtéti preparátum negatív szövettana esetén a posztoperatív sugárkezelés elhagyható,** ezáltal a korai és késői radiogén károsodás minimális. Az „A” pontra normált CTV-n belül a 2x5,5Gy-vel megfelelő dózishomogenitás és konformalitás érhető el. Ugyanakkor exofit ún. bulky tumorok esetén ez már nem biztosítható. Ezért tumormorfológiai okok miatt általában a HDR-AL brachyterápia hatása megkérdőjelezhető, tumorbiológiai okok miatt hasonlóan, mivel a rosszul oxigenizált nekrotikus tumorokban a sugárkezelés indukálta apoptózis alacsonyabb.
- B. Előrehaladott, FIGO II/A-B, III/A-B stádiumú méhnyakrákban a HDR-AL brachyterápia és megavoltterápiás módszerünk a radio-hyperthermiával, illetve a radio-kemoterápiával azonos hatású,** radiogén károsodások száma és foka alacsony. Az általunk használt folyamatos és megszakításos formában azonos fizikai összdózissal és közel azonos BED-ben számított biológiai dózist alkalmazva az eredményességben már statisztikailag bizonyított különbséget találtam, melyet **az összkezelési idővel nem tudtam összefüggésbe hozni,** holott ez várható lett volna az irodalmi adatok alapján. **A parametriumok tumoros beszűrtsége nem számít önálló prognosztikai tényezőnek.** Az akut sugaras mellékhatások a kezelési idő csökkentésével a késői sugaras mellékhatások az egy frakcióban leadott dózis emelésével emelkednek, mely utóbbit BED értékek alapján is tudtam magyarázni.
- C. Radiogén károsodások okát sugárbiológia (BED értéke) és a besugárzott volumen (volumen specifikáció) alapján vizsgálva megállapítottam, hogy az előrehaladott méhnyak rák primér HDR-AL brachyterápia és megavoltterápiában a radiogén károsodások a HDR-AL frakció nagyságával (> 6 Gy) emelkednek, azonos CTV esetén is.**
- D. Előrehaladott méhnyak rák primér HDR-AL brachyterápia és megavoltterápiában az összkezelési idő 35-56 nap között az eredményességet nem befolyásolja.**

- E. Az emlőrák standard 10 Gy boost HDR-AL brachyterápiában a radiogén károsodások gyakorisága elsősorban a boost célterület nagyságától függően változik, 30 cm³-45 cm³ közötti CTV esetén ez a 7%-ot nem haladja meg, hasonlóan elektron besugárzást alkalmazva. Az 5x2 Gy elektron és 1x10 Gy HDR-AL boost kezelés között lévő jelentős BED különbség (120 Gy₂ illetve 160 Gy₂) a késői sugárkárosodások súlyosságát, illetve gyakoriságát nem befolyásolja, kialakulását elsősorban a CTV nagysága dönti el!**
- F. Korai emlődaganatokban az egyedüli Co⁶⁰ MDR brachytherápiát követően a lokálrecidivák száma megfelelő betegbeválasztás esetén az 5%-ot valószínűleg nem haladta volna meg annak ellenére, hogy egy síkban történt a Co⁶⁰ applikátorok szövetközi elhelyezése, mellyel a konformalitása és a homogenitás eleve kérdéses. Ugyanakkor a CTV 36-108 cm³ közötti nagysága a sugárkárosodás súlyosságát nem befolyásolta.**
- G. Medencefali és mellkasfali lokális recidivákban a CORT részeként a perioperatív HDR-AL brachyterápia hatásos reirradiáció.**
- H. Korai stádiumú végbél alsó(középső) harmadi tumorokban a lokális excíziót követő HDR-AL brachyterápia és megavoltterápia hatásos kezelés, megfelelő beteg beválasztás és sugárkezelési technika, valamint jól megválasztott CTV esetén.**
- I. HDR-AL brachyterápiában a lokalizációtól függetlenül a terápiás hatás és a késői radiogén károsodások elsősorban a BED értékétől és a CTV-től függnnek.**

9. Köszönetnyilvánítás

Néhai Prof. Dr.Vándor Ferenc egyetemi tanárnak hálás vagyok, amiért megkedveltette velem a sugárterápiát és felhívta figyelmem a sugárbiológia fontosságára.

Dr.Fritz Heintzel egyetemi docens (Stadtspital Triemli, Egyetemi Oktató Kórház Zürich) megtanított az MDR-AL brachyterápiát és megismerhettem a CT alapú besugárzás tervezést az 1970-es évek második felében.

Prof. Dr.Németh György egyetemi tanár támogatta tudományos ambicioimat, kritikus észrevételeit hasznosítani tudtam klinikai és publikációs tevékenységemben.

Prof. Dr. Eckhardt Sándor akadémikus folyamatosan bátorított tudományos előmenetelemben, tudományos munkámat bölcs tanácsai segítették.

Dr.Póti Zsuzsanna Ph.D. munkatársam segítségével bővíthettem sugárbiológiai ismereteimet.

Pocsa Istvánné áldozatkész szerkesztői és adminisztratív munkája nélkül nehezen boldogultam volna a beteganyagunk objektív kiértékelésében.

Munkatársaim, akik elfogadták vezetői elképzeléseimet, tudományos munkámban segítettek és sok munkát átvállaltak.

Betegeinknek, akik bizalommal fordultak hozzám, nehéz és hosszantartó kezelésük közben türelmet tanúsítottak és biztattak a további feladatok sikeres elvégzésében.

Feleségem, akinek támogatása nélkül képtelen lettem volna folyamatosan a rám háruló feladatokat elvégezni.

AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁT KÉPEZŐ SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE (sorrend a megjelenés idejében)

1. Vándor, F., Ozsváth, I., Gombosi, J., Nagykálnai, T., Énekes, P., **Mayer, Á.** Uteruscarcinoma gyógyítási eredménystatisztikánk. Magyar Nőorvosok Lapja 1973; 36: 281-191
2. Mayer, Á. Strahlenbehandlung der klinisch inoperablen Korpuskarzinome. Strahlenther 1974; 18: 53-55
3. Mayer, Á., Zaránd, P. Strahlentherapieprobleme bei Hauttumoren in den Gesichtsfalten. Der Hautarzt 1981; 32: 529-531 **(IF: 0,315)**
4. Mayer, Á., Zaránd, P., Polgár, I., Hermann, A. On the statistics of ³²P enrichment in skin tumours. Strahlenther 1983; 159: 348-350 **(IF: 0,470)**
5. Mayer, Á., Polgár, I. Bőrtumörök rádium-tűzdelése. Bőrgyógy Ven Szle 1984; 60: 135-138
6. Mayer, A., Poller, I., Katona, E. Postoperative Telekobalt Bestrahlung konzervativ perierter Rektumtumoren. Radiobiol-Radiother. 1988; 29: 518-523
7. Mayer, Á. Rosszindulatú daganatok sugárkezelése magas aktivitású afterloading technikával. Magy Radiol 1991; 65: 105-109
8. Mayer, Á., Polgár, I., Németh, Gy., Poller, I., Lövey, Gy. Rosszindulatú emlődaganatok konzervatív sebészi kezelést követő nagy aktivitású szövetközi afterloading sugárkezelése. Magy Onkol 1991; 35: 82-85
9. Mayer, Á., Polgár, I., Poller, I., Thalacker, U. Die Brachytherapie des ausseren Gehörgangskarzinoms. Strahlenther Onkol 1992; 168: 161-165
10. Mayer, Á., Ritter, L. Rectum alsóharmadi tumorok high dose rate afterloading kezelése. Magy Onkol 1993; 37: 64-67
11. Mayer, Á., Nemeskéri, Cs. A korai emlőrák csökkentett radikalitású műtétjét kiegészítő sugárkezelés formái (prospektív klinikai kutatás). Magy Sebészet 1993; 46: 65-68
12. Mayer, Á., Németh, G., Nemeskéri, Cs., Thalacker, U. Präoperative low-dose-rate versus high-dose-rate Brachytherapie bei Stadium-IB-Zervixkarzinomen. Strahlenther Onkol 1993; 169: 716-719

13. Mayer, Á. Eltérő brachyterápiás technikák összehasonlító vizsgálata I.B. stádiumú méhnyakrák preoperatív sugárkezelésében. *Magy Nőorv Lapja* 1993; 56: 437-440
14. Nemeskéri, Cs., **Mayer, Á.**, Takácsi Nagy, L., Tuzson, Z., Varga, Sz. A „high dose rate afterloading” technika alkalmazási lehetősége epipharynx tumoron - korai eredmények. *Fül-Orr-Gégegyógy* 1994; 40: 29-33
15. Lövey, K., Nemeskéri, Cs., **Mayer, Á.** Szervmegtartó műtétben részesült emlőtumoros beteganyagunk lokálrecidiva analízise. *Magy Onkol* 1994; 38: 179-183
16. Mayer, Á. The role of brachytherapy in the radiation treatment of malignant tumours. *Acta Medica Hungarica*, 1994; 50: 157-162
17. Mayer, Á. Brachyterapia, mint a szervmegtartó tumorterápia része. *Magy Onkol* 1995; 39: 3-5
18. Mayer, Á. Brachycurie terapia jelentősége a rosszindulatú tumorok sugárterápiájában. *Magy Radiol* 1995; 69: 135-139
19. Nemeskéri, Cs., Sipos, L., Fedorcsák, I., Tuzson, Z., **Mayer, Á.** High dose rate afterloading interstitialis agyi brachyterápia. *Magy Radiol* 1996; 70: 83-85
20. Patyánik, M., **Mayer, Á.**, Ungár, L., Polgár, I. Early experiences with combined treatment (surgery and brachytherapy) of gynecological recurrences infiltrating the pelvic wall. *Pathol Oncol Res* 1996; 2: 171-173
21. Mayer, Á. Brachyterápia tegnap és ma. *Magy Onkol* 1998; 42: 5-8
22. Mayer, Á. Radioterápia az ezredfordulón. *Orvosi Hetilap* 1999; 140: 1875-1880
23. Mayer, Á. Magyar brachyterápia története és jelenlegi helyzete, jövő kihívásai. *Magy Radiol* 1999; 73: 178-181
24. Mayer, Á., Naszály, A., Patyánik, M., Zaránd, P., Polgár, I., Klinkó, T. Perioperative brachytherapy for pretreated chest wall recurrence of breast cancer. *Strahlenther Onkol* 2002; 178: 633-636 (**IF: 2,840**)
25. Póti, Zs., Nemeskéri, Cs., Fekésházy, A., Sáfrány, G., Bajzik, G., Nagy, ZP., Bidlek, M., Sinkovics, I., Udvarhelyi, N., Liskay, G., Repa, I., Galuska, L., Trón, L., **Mayer, Á.**, Ésik, O. Partial breast irradiation with interstitial ⁶⁰CO brachytherapy results in frequent grade 3 or 4 toxicity. Evidence based on a 12-year follow-up of 70 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 58: 1023-1033 (**IF: 4,297**)

26. Mayer, Á., Nemeskéri, Cs., Petneházi, Cs., Borgulya, G., Varga, Sz., Naszály, A. Primary radiotherapy of stage IIA/B-IIIB cervical carcinoma (A comparison of continuous versus sequential regimens). *Strahlenther Onkol* 2004; 180: 209-215 (**IF: 3,121**)
27. Mayer, Á., Nemeskéri, Cs., Póti, Zs. IB (FIGO) stádiumú méhnyakrák kezelésében a preoperatív magas aktivitású brachyterápia hatásosságának vizsgálata (saját eredményeink alapján) *Magy Onkol* 2004; 48: 141-144
28. Patonay, P., Naszály, A., **Mayer, Á.** Nyelöcsőrák szimultán radio-kemoterápiája (saját eredményeink alapján). *Magy Onkol* 2004; 48: 151-156
29. Ésik, O., Póti, Zs., Nemeskéri, Cs., **Mayer, Á.**, Szalay, G., Sáfrány, G., Trón, L., Antal, G., Glavák, Cs., Repa, I. Can interstitial brachytherapy complete with external beam radiotherapy in breast cancer? In response to DRS. Polgár, Major, Strnad, Inoue, and Geudea. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 343-345. (**IF: 4,297**)
30. Ésik, O., Póti, Zs., Nemeskéri, Cs., **Mayer, Á.**, Szalay, G., Sáfrány, G., Trón, L., Antal, G., Glavák, Cs., Repa, I. Suboptimal planning of earlier clinical studies does not exclude the acquisition of useful information for present or future practice: in response to DRS. Vicini, Edmundson and Arthur. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 345-346 (**IF: 4,297**)
31. Papp, Z., Csapó, Zs., **Mayer, Á.** Hupuczi, P.: Wertheim-műtét: 501 operált méhnyakrákos beteg ötéves túlélési adatai. *Orvosi Hetilap* 2006; 147: 537-545
32. Papp, Z., Csapó, Zs., Hupuczi, P., **Mayer, Á.** Nerve-sparing radical hysterectomy for Stage IA2-IIIB cervical cancer: 5-year survival of 501 consecutive cases. *Eur J Gynec Oncol* 2006; 27: 553-560 (**IF: 0,652**)
33. Patonay, P., Naszály, A., **Mayer, Á.** Simultane Radiochemotherapie mit intraluminaler HDR-Brachytherapie des Ösophaguskarzinoms. *Strahlenther Onkol* 2007; 183: 94-98 (**IF: 3,357**)
34. Pesznyák, Cs., Zaránd, P., **Mayer Á.** Digitalization and networking of analog simulators and portal images. *Strahlenther Onkol* 2007; 183: 117-120 (**IF: 3,357**)
35. Mayer, Á., Zaránd, P. 75 éves az önálló sugárterápia az Uzsoki utcai Kórházban. *Orvosi Hetilap*. 2007; 148: 1731-1734

36. Mayer, Á., Zaránd, P. The First Hungarian 226Ra Department (The Radiation Therapy Department of the Uzsoki Hospital Celebrates its 75th Anniversary) Strahlenther Onkol 2007; 183: 651-652 (IF:3,357)
37. Póti, Zs., Pesznyák, Cs., **Mayer, Á.** A sugárterápia optimalizálása sugárbiológiai és/vagy sugárfizikai alapon. Uzsoki utcai levelek 11. Szerkesztette: Dr.Mayer Árpád 2007; 22-30
38. Naszály, A., Bégányi, N., **Mayer, Á.** Előrehaladott méhnyakrák radio-hyperthermiája. Uzsoki utcai levelek 11. Szerkesztette: Dr.Mayer Árpád 2007; 56-60
39. Pesznyák, Cs., Fekete, G., Mózes, Á., Kiss, B., Király, R., Polgár, I., Zaránd, P., **Mayer Á.** Quality control of portal imaging with PTW QC phantom. Strahlenther Onkol 2009; 185: 55-60 (IF: 3,005)
40. Patyánik, M., Nemeskéri, Cs., Póti, Zs., Sinkó, D., Pesznyák, Cs., Király, R., Kois, R., **Mayer, Á.** Concomitant radiochemotherapy of cervical cancer. Is justified to reduce the dosage of cisplatin. Strahlenther Onkol 2009; 185:582-587 (IF: 3.005)

AZ ÉRTEKEZÉSBEN IDÉZETT EGYÉB KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

(alfabetikus sorrendben)

41. Anacak, Y., Esassolak, M., Aydin, A., Aras, A., Olacak, I., Haydaroglu, A. Effect of geometrical optimization on the treatment volume and the dose homogeneity of biplane interstitial brachytherapy implants. Radiother Oncol 1997; 45: 71-76
42. Arai, T., Nakano, T., Morita, S., Sakashita, K., Nakamura, Y. K., Fukuhisa, K. High-dose-rate Remote Afterloading Intracavitary Radiation Therapy for Cancer of the Uterine Cervix: A 20-year Experience. Cancer 1992; 69: 175-180
43. Atlan, D., Touboul, E., Deniaud-Alexandre, E., Lefranc, JP., Antoine, JM., Jannet, D., Lhuillier, P., Uzan, M., Huart, J., Genestie, C., Antoine, M., Jamali, M., Ganansia, V., Milliez, J., Uzan, S., Blondon, J. Operable Stages IB and II cervical carcinomas: a retrospective study comparing preoperative uterovaginal brachytherapy and postoperative radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002; 54:780-793

44. Baltas, D., Kolotas, C., Geramini, KG. A conformal index (coin) to evaluate implant quality and dose specification in brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 515-524
45. Bartelink, H., Horiot, JC., Poortmans, PM., Struikmans, H., Van den Bogaert, W., Fourquet, A., Jager, JJ., Hoogenraad, WJ., Oei, SB., Wárlám-Rodenhuis, CC., Pierart, M., Collette, L. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol.* 2007; 25:3259-3265
46. Basic Clinical Radiobiology (edit. GG Steel) Edward Arnold Publishers 1993. pp 59, 73.
47. Bassett, LW. Mammographic analysis of calcifications. *Radiol Clin North Am.* 1992; 30:93-105
48. Besana-Ciani, I., Greenall, MJ. The importance of margins status after breast conservative surgery and radiotherapy in node positive patients: a follow-up of 10-15 years. . *Int Semin Surg Oncol.* 2008; 5:13
49. Beskow, C., Agren-Cronqvist, AK., Granath, F. Pathologic complete remission after preoperative intracavitary radiotherapy of cervical cancer stage Ib and IIa is a strong prognostic factor for long-term survival: Analysis of the Radiumhemmet data 1989-1991. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12:158-170
50. Brenner, DJ., Hall, EJ. Fractionated high dose rate versus low dose rate regimes for intracavitary brachytherapy of the cervix. General considerations based on radiobiology. *Brit J Radiology* 1991; 64:133-144
51. Brierley, J.D., Cummings, B.J.; Wong, C.S., Keane, TJ., Sullivan, B., Catton, CN., Goodman, P. Adenocarcinoma of the rectum treated by radical external radiation therapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31 :255–259
52. Busch, M., Dühmke, E., Kuhn, W. Teichmann, A. Definitive radiation therapy in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. Treatment results and prognostic factors. *Strahlenther Onkol* 1991; 167: 627-637
53. Chow, LW., Cheng, AC., Lam, LK., Ho, CM., Au, GK. Wide margin resection and brachytherapy for post-irradiation breast cancer recurrence. *J Surg Oncol* 1997; 65: 55-56

54. Chen, M. S., Lin, F. J., Hong, C. H., Tu, C. P., Lan, J. H., Tang, S. G., Leung, W. M., Wang, T.R. High-dose-rate Afterloading Technique in the Radiation Treatment of Uterine Cervical Cancer: 399 Cases and 9 Years Experience in Taiwan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991; 20: 915-919
55. Clark, B.G., Souhami, L., Roman, T.N., Chappell, R., Evans, M.D., Fowler, J.F. The prediction of late rectal complications in patients treated with high dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38(5):989-93
56. Clark R.M, Whelan T, Levine, M., Roberts, R., Willan, A., McCulloch, P., Lipa, M., Wilkinson, RH., Mahoney, LJ. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1659-1664
57. Coatmeur, O., Truc, G., Barillot, I., Horiot, JC. ; Maingon P. Treatment of T1-T2 rectal tumors by contact therapy and interstitial brachytherapy, *Radiother Oncol* 2004; 70 (2): 177–182
58. Cox, J.D., Stetz, J., Pojak, T.F.:Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1341-1346
59. Dale, R.G. What minimum number of fraction is required with high dose-rate remote afterloading? *Brit J Radiol* 1987; 60: 300-302
60. Dale, R.G, Jones ,B. The clinical radiobiology of brachytherapy.*Br J Radiol* 1998; 71: 465-483
61. Dragun, J.B., Brady, L.W. Combined-modality therapy for epithelial uterine malignancies. *Advances in Oncology* 1992; 8: 9-12
62. Erickson, B., Eifel, P., Moughan, J., Rownd, J., Iarocc, T., Owen, J. Patterns of brachytherapy practice for patients with carcinoma of the cervix (1996-1999): a patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 63:1083-1092
63. Einhorn, N., Tropé, C., Ridderheim, M., Boman, K., Sorbe, B., Cavallin-Ståhl, E. A systematic overview of radiation therapy effects in cervical cancer. *Acta Oncol.* 2003; 42:562-6

64. Falkenberg, E., Kim, R.Y., Meleth, S., De Los Santos, J., Spencer, S.: Low-dose-rate vs. high-dose-rate intracavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix: The University of Alabama at Birmingham (UAB) experience. *Brachytherapy*. 2006; 5:49-55
65. Fentiman, I.S., Poole, C., Tong, D., Winter, P.J., Gregory, W.M., Mayles, H.M., Turner, P., Chaudary, M.A., Rubens, RD. Inadequacy of iridium implant as a sole radiation treatment for operable breast cancer. *Eur J Cancer* 1996; 32: 608-611
66. Ferrigno, R., dos Santos, Novaes, P.E., Pellizzon, A.C., Maia, M.A., Fogarolli, R.C., Gentil, A.C., Salvajoli, J.V. High-dose-rate brachytherapy in the treatment of uterine cervix cancer. Analysis of dose effectiveness and late complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001; 50 :1123-35
67. Fisher, B., Anderson, S., Redmond, C.K., Wolmark, N., Wickerham, D.L., Cronin, W.M. Reanalysis and results after 12 years of follow up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 333:1456-1461
68. Fisher, E.R., Anderson, S., Redmond, C. Fisher, B. Ipsilateral breast tumor recurrence and survival following lumpectomy and irradiation: pathological findings from NSABP Protocol B-06. *Semin Surg Oncol* 1992; 8:161-166
69. Fodor, J., Major, T., Polgár, C., Tóth, J., Németh, G. The impact of radiotherapy on the incidence and time of occurrence of local recurrence in early-stage breast cancer after breast conserving therapy. *Neoplasma*. 2000; 47:181-6
70. Forrest, P., Stewart, H., Everington, D., et al. Randomized controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. *Lancet* 1996; 348:708-713
71. Fortier, G.A., Constable, W.C., Meyers, H., Wanebo, H.J. Preoperative radiation therapy for rectal cancer. An effective therapy in need of a clinical trial, *Arch Surg* 1986; 121:1380–1385
72. Fowler, J.F. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol* 1989; 62: 679-694
73. Franckena, M., Stalpers, L.J., Koper, P.C., Wiggendaad, R.G., Hoogendaad, W.J., van Dijk, J.D., Wárlám-Rodenhuis, C.C., Jobsen, J.J., van Rhooon, G.C., van der Zee, J.

- Long-term improvement in treatment outcome after radiotherapy and hyperthermia in locoregionally advanced cervix cancer: an update of the Dutch Deep Hyperthermia Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 70:1176-82
74. Girinsky, T., Rey, A., Roche, B., Haie, C., Gerbaulet, A., Randrianarivello, H., Chassagne, D. Overall treatment time in advanced cervical carcinoma, a critical parameter in treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 1051-1056
 75. Grigsby, P.W: Cervical cancer: combined modality therapy. *Cancer J (Suppl I)* 2001; 47-50
 76. Grisaru, D., Covens, A., Chapman, B. Shaw, P., Colgan, T., Murphy, J., De Petrillo, D., Lickrish, G., Laframboise, S., Rosen, B. Does histology influence prognosis in patients with early-stage cervical carcinoma? *Cancer* 2001; 92: 2999-3004
 77. Halverson, K.J., Perez, C.A., Kuske, R.R., Garcia, D.M., Simpson, J.R., Fineberg, B. Isolated local-regional recurrence of breast cancer following mastectomy: radiotherapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990; 19:851-858
 78. Hannoun-Levi, J.M., Azria, D., Belkacémi, Y., Marsiglia, H., Dubois, J.B. Accelerated partial breast irradiation in 2008: Interrogations and perspectives *Cancer Radiother.* 2008; 12 : 374-379
 79. Hammer, J., Mazon, J.J., Van Limbergen, E. Breast boost--why, how, when...? *Strahlenther Onkol.* 1999; 175:478-483
 80. Hammer, J., Seewald, D.H., Track, C. Zoidl, J.P., Labeck, W. Breast cancer: primary treatment with external-beam radiation therapy and high-dose-rate iridium implantation. *Radiology* 1994; 193: 573-577
 81. Hammer, J., Track, C., Seewald, DH. Breast cancer: external beam radiotherapy and interstitial iridium implantation-10 year clinical results. *EJC* 1998; 34, Suppl, 1:32. abstract
 82. Hammer, J., Track, C., Seewald, DH.192-iridium HDRboost in breast cancer treatment - experience from 644patients (1984-1995). *Radiother Oncol* 2000; 55 (Suppl.1):32
 83. Harms, W., Krempien, R., Grehn, C., Hensley, F., Berns, C., Wannenmacher, M., Debus, J. Reirradiation of chest wall local recurrences from breast cancer. *Zentralbl Gynakol.* 2004; 126:19-23

84. Harris, J.R., Levene, M.B., Svensson, G., Hellmann, S. Analysis of cosmetic results following primary radiotherapy for stages I and II carcinomas of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5:257-261
85. Healey, E.A., Osteen, R.T., Schnitt, S.J., Gelman, R., Stomper, P.C., Connolly, J.L., Harris, J.R. Can the clinical and mammographic findings at presentation predict the presence of an extensive intraductal component in early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989; 17:1217-1222
86. Henschke, U., Hilaris, B., Mahan, D. Afterloading in interstitial and intracavitary radiation therapy. *Am.J. Roentgen* 1963; 90: 386-395
87. Hoskin, P.J., de Canha, S.M., Bownes, P., Bryant L.; Glynne Jones R. High dose rate afterloading intraluminal brachytherapy for advanced inoperable rectal carcinoma, *Radiother Oncol* 2004; 73 : 195–198
88. Höckel, M., Baussmann, E., Mitze, M., Knapstein, P.G. Are pelvic side-wall recurrences of cervical cancer biologically different from central relapses? *Cancer*. 1994; 74: 648-55.
89. Höckel, M., Knapstein, P.G., Katzner, J. A novel combined operative and radiotherapeutic treatment approach for recurrent gynecologic malignant lesions infiltrating the pelvic wall. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 173: 297-302
90. Höckel, M., Schlenger, K., Hamm, H., Knapstein, G., Hohenmfellner R, Rösler H: Five-year experience with Combined Operative and Radiotherapeutic Treatment of recurrent gynecologic tumors infiltrating the pelvic wall. *Cancer* 1996; 77:1918-33
91. Höckel, M., Vordren, B., Schlenger, K., Bausmann, E., Knapstein P.G. Tumor oxygenation: a new predictive parameter in locally advanced cancer of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1993; 51: 141-149
92. International Commission on Radiological Units. Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology. 1985; Report No 38. Washington DC: ICRU Publications
93. International Commission on Radiological Units. Dose and volume specification for reporting interstitial therapy. Report 1999; No 58. Washington DC: ICRU Publications

94. Jacobs, H. HDR afterloading experience in breast conservation therapy. *Selectron Brachytherapy J* 1992; 6:14-17
95. Jakobsen, A., Mortensen, J.P., Bisgaard, C., Lindebjerg, J., Hansen, J.W., Rafaelsen, S.R., Preoperative chemoradiation of locally advanced T3 rectal cancer combined with an endorectal boost, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64 : 461–465
96. Jobsen, J.J., van der Palen, J., Ong, F. Effect of external boost volume in breast-conserving therapy on local control with long-term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 71:115-22
97. Joslin, C. A. The Cathetron as Part of the Radical Management of Cervix Cancer. In *High Dose-Rate Afterloading in the Treatment of Cancer of the Uterus*. Eds., Bates, T. D., Berry, R. J. *Br. J. Radiol.* 1980; 17: 11-16 (Suppl 17)
98. Joslin, C.A., Smith, C.W., Mallik, A. The treatment of cervix cancer using high activity 60 Co sources. *Br J Radiol.* 1972; 45:257-70
99. Kim, Y.S., Shin, S.S., Nam, J.H., Kim, Y.T., Kim, Y.M., Kim, J.H., Choi, E.K. Prospective randomized comparison of monthly fluorouracil and cisplatin versus weekly cisplatin concurrent with pelvic radiotherapy and high-dose rate brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2008; 108:195-200
100. Knauerhase, H., Strietzel, M., Gerber, B., Reimer, T., Fietkau, R. Tumor Location, Interval Between Surgery and Radiotherapy, and Boost Technique Influence Local Control After Breast-Conserving Surgery and Radiation: Retrospective Analysis of Monoinstitutional Long-Term Results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 72 :1048-55
101. Kolotas, C., Röddiger, S., Strassmann, G., Martin, T., Tselis, N., Aebbersold, D.M., Baltas, D., Zamboglou, N. Palliative interstitial HDR brachytherapy for recurrent rectal cancer. *Implantation techniques and results Strahlenther Onkol* 2003; 179:458-63
102. Kottmeier, H.L. Statements of results obtained in 1948 to 1957 included (collated in 1960) Stockholm: Editorial Office 1960
103. Kovacs, A., Hadjiev, J., Lakosi, F., Glavak, C., Antal, G., Bogner, P., Horvath, A., Repa, I. Comparison of Photon with Electron Boost in Treatment of Early Stage Breast Cancer. *Pathol Oncol Res.* 2008; 14: 193-197

104. Köteles, Gy. (szerk.) Sugáregészségtan. Medicina Könyvkiadó Rt. Budapest, 2002; pp 63
105. Kucera, H., Pötter, R., Knocke, T.H., Baldass, M., Kucera, E.: High-dose versus low-dose-rate brachytherapy in definitive radiotherapy of cervical cancer Wien Klin Wochenschr. 2001; 113:58-62
106. Lin, L.L., Mutic, S., Low, D.A., LaForest, R., Vicic, M., Zoberi, I., Miller, T.R., Grigsby, P.W. Adaptive brachytherapy treatment planning for cervical cancer using FDG-PET Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007; 67:91-96
107. Lorvidhaya, V., Tonusin, A., Changwiwit, W., Chitapanarux, I. High dose-rate Afterloading Brachytherapy in Carcinoma of the Cervix:and Experience of 1992 Patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 46: 1185-1191
108. Maciejewski, B., Preuss-Bayer, G., Trott, KR. The influence of the number of fraction and of overall treatment time on local controll and late complication rate in squamous cell carcinoma of the larynx. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1983; 9: 321-328
109. Marijnen, CA: External beam radiotherapy and high dose rate brachytherapy for medically unfit and erderly patients. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2007; 19:706-710
110. Mendenhall, W.M., Rout W.R., Vauthey J.N., Haigh, L.S., Zlotecki, R.A., Copeland, E.M. 3rd. Conservative treatment of rectal adenocarcinoma with endocavitary irradiation or wide local excision and postoperative irradiation. J Clin Oncol 1997; 15 : 3241–3248
111. Molls, M., Adam, F., Stadler, P., Zeilhofer, H.F., Gabalski, E., Terris, D., Feldman, H.: The impact of tumour oxigenization on clinical radiation oncology 53-65. In: Vaupel P., Kelleher D. (Eds) Tumor Hypoxia. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 1999
112. Morris, M., Eifel, P.J., Lu, J., Grigsby, P.W., Levenback, C., Stevens, R.E., Rotman, M., Gershenson, D.M., Mutch, D.G. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. . N Engl J Med. 1999; 340:1137-1143
113. Nag, S. High dose rate brachytherapy: its clinical application and treatment guidelines. Technology in Cancer Research and Teratment 2004; 3:269-287

114. Nag, S. The evolving role of brachytherapy in breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1995; 18: 353-357
115. Nag, S., Orton, C., Young, D., Erickson, B. The American Brachytherapy Society survey of brachytherapy practice for carcinoma of the uterine cervix in the United States. *Gynecol Oncol* 1999; 73:111-118
116. Neumanova, R., Petera, J., Frgala, T., Dusek, L., Jarkovsky, J., Kuricka, R. Long-term outcome with interstitial brachytherapy boost in the treatment of women with early-stage breast cancer. *Neoplasma* 2007; 54:413-23
117. Neuschatz, A.C., DiPetrillo, T., Safaii, H., Price, L.L., Schmidt-Ullrich, R.K., Wazer, D.E. Long-term follow-up of a prospective policy of margin-directed radiation dose escalation in breast-conserving therapy. *Cancer* 2003; 97:30-39
118. Niehoff, P., Dietrich, J., Ostertag, H., Schmid, A., Kohr, P., Kimmig, B., Kovács, G. High-dose-rate (HDR) or pulsed-dose-rate (PDR) perioperative interstitial intensity-modulated brachytherapy (IMBT) for local recurrences of previously irradiated breast or thoracic wall following breast cancer. *Strahlenther Onkol.* 2006; 82:102-7
119. Nori, D., Bains, M., Hilaris, B.S., Harrison, L., Fass, D., Peretz, D., Donath, D., Fuks, Z. New intraoperative brachytherapy techniques for positive or close surgical margins. *J Surg Oncol* 1989; 42: 54-59
120. Notani, M., Uchida, N., Kitagaki, H. Role of 10-Gy boost radiation after breast-conserving surgery for stage I-II breast cancer with a 5-mm negative margin. *Int J Clin Oncol.* 2007; 12:261-267
121. Ogino, I., Kitamura, T., Okamoto, N., Yamasita, K., Aikawa, Y., Okajima, H., Matsubara, S. Late rectal complication following high dose rate intracavitary brachytherapy in cancer of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 31:725-734
122. Operábilis (St.I/A2,I/B1, I/B”, II/A,II/B) méhnyak daganatok preoperatív brachyterápiája: prospektív, randomizált, multicentrikus vizsgálat: protokoll verzió3. (2004.10.18). ad.10/KO/2005. TUKEB engedély
123. Orton, C.G. High-dose-rate brachytherapy may be radiobiologically superior to low-dose-rate due to slow repair of late-responding normal tissue cells. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 183-189

124. Orton, C.G. High Dose Rate Versus Low Dose Rate Brachytherapy for Gynecological Cancer. *Sem Radiat Oncol* 1993; 3: 232-239
125. Orton, C.G., Seyedsadr, M., Somnay, A. Comparison of high and low dose rate remote afterloading for cervix cancer and the importance of fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 1425-1434
126. Papillon, J. New prospects in the conservative treatment of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1984; 27: 695-700
127. Paterson, R., Parker, H.M. A dosage system for interstitial radium therapy. *Br J Radiol* 1938; 1: 252-340
128. Perera, F., Engel, J., Holliday, R., Scott, L., Girotti, M., Girvan, D., Chisela, F., Venkatesan, V. Local resection and brachytherapy confined to the lumpectomy site for early breast cancer: a pilot study. *J Surg Oncol* 1997; 65:263- 268
129. Perez, C.A., Grigsby, P.W., Castro-Vita, H., Lockett, M.A. Carcinoma of the uterine cervix: Impact of prolongation of treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32:1275-1288
130. Petereit, D.G., Sakaria, J.N., Chapell, R., Fowler, J.F., Hartmann, T.J., Kinsella, T.J., Stitt J.A, Thomadsen, B.R., Buchler, D.A. The adverse effect of treatment prolongation in cervix carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 1301-1307
131. Petereit, D. G., Sarkaria, J. N., Potter, D. M., Schink, J. C. Highdose-rate versus low-dose-rate brachytherapy in the treatment of cervical cancer: analysis of tumor recurrence – The University of Wisconsin experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 1267-1274
132. Polgár, Cs., Major, T., Somogyi, A., Fodor, J., Sulyok, Z., Tóth, J., Forrai, G., Németh, G. A tumorágy egyedüli brachyterápiája emlőmegtartó műtét után: új sugárterápiás lehetőség a korai emlôrák kezelésében. *Orv Hetil* 1999; 140:1461-1466
133. Pötter, R., Dimopoulos, J., Georg, P., Lang, S., Waldhäusl, C., Wachter-Gerstner, N., Weitmann, H., Reinthaller, A., Knocke, T.H., Wachter, S., Kirisits, C. Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer. *Radiother Oncol.* 2007; 83:148-55
134. Pötter, R., Haide-Meder, C., Van Limbergen, E., Barillot, I., De Brabandere, M., Dimopoulos, J., Dumas, I., Erickson, B., Lang, S., Nulens, A., Petrow, P., Rownd, J.,

- Kirisits, C. GEC ESTRO Working Group. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol*. 2006; 78:67-77
135. Resch, A., Pötter, R., Van Limbergen, E., Biber, E., Klein, T., Fellner, C., Handl-Zeller, L., Langbauer, G., Schürer-Waldheim, H., Staffen, A., Jakesz, R., Kubista, E., Lehr, S., Seitz, W. Long-term results (10 years) of intensive breast conserving therapy including a high-dose and large-volume interstitial brachytherapy boost (LDR/HDR) for T1/T2 breast cancer. *Radiother Oncol*. 2002; 63:47-58
 136. Ribeiro, G., Magee, B., Swindell, R., Harris, M., Banerjee, S.S. The Christie Hospital breast conservation trial: An update at 8 years from inception. *Clin Oncol R Coll Radiol* 1993; 5:278-283
 137. Richards, G.M., Tomé, W.A., Robins, H.I., Stewart, J.A., Welsh, J.S., Mahler, P.A., Howard, S.P. Pulsed reduced dose-rate radiotherapy: a novel locoregional retreatment strategy for breast cancer recurrence in the previously irradiated chest wall, axilla, or supraclavicular region. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Apr 4.
 138. Romestaing, P., Lehingue, Y., Carrie, C., Coquard, R., Montbarbon, X., Ardiet, J.M., Mamelle, N., Gérard, J.P. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997; 15:963–968
 139. Roth, S.L., Horiot, J.C., Calais, G., Nabid, A., Bone-Lepinoy, M.C. Prognostic factors in limited rectal cancer treated with intracavitary irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 1445-1450
 140. RTOG/EORTC. LENT SOMA scales for all anatomic sites. Breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:1065
 141. Schoepfel, S.L., Ellis, J.H., La Vigne, M.L, Schea, R.A., Roberts, J.A. Magnetic resonance imaging during intracavitary gynecologic brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23:169-174

142. Serkies, C., Kobierska, A., Konopa, K. Sawicki, T., Jassem, J. Phase I-II study on continuous seven-day-a-week external beam radiation in locally advanced cervical cancer: a report on acute toxicity. *Radiother Oncol* 2001; 61: 197-202
143. Special issue of *Int J Radiat Oncol Biol Phys* Late effects of normal tissues consensus conference (Eds. Rubin P, Constine L.S, Fajardo L.F, Philipp T.L, Wasserman T.H) 1995; 31: 1035-1357
144. Steel, G.G.: The dose-rate effect: brachytherapy. In: Steel G.G, (editor) *Basic clinical radiobiology*. (2nd ed). London: Edward Arnold. 1997: 163-172.
145. Stewart, A.J., Viswanathan, A.N. Current controversies in high-dose-rate versus low-dose-rate brachytherapy for cervical cancer. *Cancer*. 2006; 107:908-915
146. Sun Myint, A., Grieve, R.J., McDonald, A.C., Levine, E.L., Ramani, S., Perkins, K., Wong, H., Makin, C.A., Hershman, M.J. Combined modality treatment of early rectal cancer: the UK experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007; 19:674-681
147. Tod, M., Meredith, W.J. Treatment of cancer of the cervix uteri, a revised Manchester method. *Br J Radiol*. 1953; 26:252-257
148. Touboul, E., Belkacemi, Y., Lefranc, J.P., Uzan, S., Ozsahin, M., Korbass, D., Buffat, L., Balosso, J., Pene, F., Blondon, J. Early breast cancer: influence of type of boost (electrons vs iridium-192 implant) on local control and cosmesis after conservative surgery and radiation therapy. *Radiother Oncol* 1995; 34: 105-113
149. Trott, K.R. Der Einfluss der Dosisleistung auf die therapeutische Wirkung von Co^{60} -Gammabestrahlung beim Adenokarzinom der Maus. *Strahlenther* 1978; 154: 656-658
150. Turesson, I. Radiobiological aspects of continuous low-dose-rate irradiation. *Radiother Oncol* 1990; 19: 1-16
151. van der Zee, J. Gonzales, D.G., van Rhoon, G.C. van Dijk, J.D., van Putten, W.L., Hart, A.A. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. *The Lancet* 2000; 355: 1119-1125
152. Van Dongen, J.A., Bartelink, H., Fentiman, I.S., Lerut, T., Mignolet, F., Olthuis, G., van der Schueren, E., Sylvester, R., Winter, J., van Zijl, K. Randomized clinical

- trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 trial. *J Nat Cancer Int Monogr* 1992; 11:15–18
153. Veronesi, U., Marubini, E., Del Vecchio, M., Manzari, A., Andreola, S., Greco, M., Luini, A., Merson, M., Saccozzi, R., Rilke, F. Local recurrence and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Nat Cancer Inst* 1995; 87:19–27
 154. Vicini, F.A., Kestin, L.L., Goldstein, N.S. Defining the clinical target volume for patients with early-stage breast cancer treated with lumpectomy and accelerated partial breast irradiation: a pathologic analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 60:722-30
 155. Vicini, F.A., Kini, V.R., Chen, P., Horwitz, E., Gustafson, G., Benitez, P., Edmundson, G., Goldstein, N., McCarthy, K., Martinez, A. Irradiation of the tumor bed alone after lumpectomy in selected patients with early-stage breast cancer treated with breast conserving therapy. *J Surg Oncol* 1999; 70:33-40
 156. Wang, C., Huang, E.Z., Sun, L.M. Chen, H.C., Fang, F.M., Hsu, H.C., Changchien, C.C., Leung, S.W. Clinical comparison of two linear-quadratic model-based isoeffect fractionation schemes of high-dose-rate intracavitary brachytherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 179-189
 157. Vinh-Hung, V., Verschraegen, C. Breast conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risk of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 115-121
 158. Wambersie, A., Batterman, J.J. Dose specification and reporting: the ICRU recommendations. In Joslin CAF; Flynn A, Hall EJ (eds). *Principles and practice of brachytherapy* 2001; Arnold. London, 81-102
 159. Wazer, D.E., Kramer, B., Schmid, C. Ruthazer, R., Ulin, K., Schmidt-Ullrich, R. Factors determining outcome in patients treated with interstitial implantation as a radiation boost for breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 381-393
 160. Wazer, D.E., Schmidt-Ullrich, R.K., Ruthazer, R., Schmid, C.H., Graham, R., Safaii, H., Rothschild, J., McGrath, J., Erban, J.K. Factors determining outcome for

breast-conserving irradiation with margin-directed dose escalation to the tumor bed.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998; 40:851-858

161. White, J.R., Wilson, J.F. Brachytherapy and breast cancer. Semin Surg Oncol 1997; 13: 190-195

ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁBAN TARTOTT FONTOSABB NEMZETKÖZI KONGRESSZUSI ELŐADÁSOK, IMPAKTFAKTOROS ÖSSZEFOGLALÓK

1. Mayer, Á., Katona, E., Németh, Gy. Post-operative radiation treatment of rectum carcinomas after being operated in the conservative way. ECCO-4 Madrid, 1987. Proceeding book: 203
2. Mayer, Á. Management of advanced and recurrent endometrial cancer. The role of radiotherapy. Recent advances in gynaecological oncology (First Budapest Symposium). Budapest, 1990. Proceeding book: 47-50
3. Mayer, Á., Németh, Gy., Ritter, L. HDR-afterloading-therapie konservativ- operierter Rektumtumoren. Erste klinische Erfahrungen. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Radioonkologie. Salzburg, November 23-24. 1990
4. Mayer, Á. Hystological results of preoperative HDR-afterloading therapy in comparison to the radium therapy by cervix carcinoma. International High Dose Rate Remote Afterloading Conference. Norfolk, April 29-May 2. 1990
5. Mayer, Á., Németh, Gy. Early results of cervical cancer with praeoperativ high dose rates afterloading treatment. J. of Cancer Research and Clinical Oncology Supplement Springer International 1990; 116: 716 (**IF: 1,153**)
6. Mayer, Á. Primary and preoperative HDR afterloading therapy of cervix cancer (preliminary results) 6th International High Dose Rate Remote Afterloading Conference. Budapest, May 2-4. 1991
7. Mayer, Á. Recent principles for the radiotherapy of cervix carcinoma Stage III A-B. 7th International Brachytherapy Conference. Luzern, May 6-9. 1992.

8. Nemeskéri, Cs., **Mayer, Á.**, Németh, Gy. Unsere mit LDR Brachytherapy erzielten Resultate nach der brusterhaltenden Operationen. 9. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Radioonkologie. Linz, Oktober 23-24.1992
9. Mayer, Á., Polgár, I. Brachytherapy of irresectable recidive-tumours of small pelvis. XVI. International Cancer Congress 1994 New Delhi (India) Abstract PSGY1-21 (pp 226)
10. Balogh, I., Duffek, I., Nagy, Z., **Mayer, Á.**, Csengödy, J., Bajtay, A., Bor, K., Csikely, J. What is the diagnostic value of immunoscintigraphy with IN-III oncoscint CR-103 in primary colorectal cancer and recurrent disease? Eur J. Nucl. Med. Suppl 1994; 21: 9 **(IF.: 2,690)**
11. Patyánik, M., **Mayer, Á.**, Ungár, L. Early experiences with combined (surgery and brachytherapy) treatment of gynecological recurrences infiltrating the pelvic wall. 8th International Brachytherapy Conference. Linz, 1995 Abstract book: 25
12. Nemeskéri, Cs., Sipos, L., **Mayer, Á.** Treatment of single brain metastasis by high dose rate interstitial brachytherapy and whole brain radiotherapy. 2. Deutscher Kongress für Radioonkologie, Strahlenbiologie und Medizinische Physik. Baden-Baden, 1996 Strahlenther Onkol. 172 Suppl 122. (P425)
13. Mayer, Á. Results after differently fractionated brachy- and teletherapy in advanced carcinoma of the cervix (Stage II and III). 9th International Brachytherapy Conference. Boston, 1997 Abstract book: 27
14. Mayer, Á., Naszály, A., Patyánik, M., Polgár, I. Perioperative Brachytherapie von Lokalrezidiven an der Thoraxwand und im kleinen Becken – Frühergebnisse. 3. Deutscher Kongress für Radioonkologie, Strahlenbiologie und Medizinische Physik. Leipzig, 1997 Strahlenther Onkol. 173 Suppl 571 (V139)
15. Naszály, A., **Mayer, Á.**, Kegye, A. Endobronchiales HDR-Afterloading bei nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen. 3. Deutscher Kongress für Radioonkologie, Strahlenbiologie und Medizinische Physik. Leipzig, 1997 Strahlenther Onkol. 173 Suppl 571 (V136)
16. Mayer, Á., Polgár, I., Patyánik, M. Intraoperative (perioperative) brachytherapy of local recurrence of the chest wall at breast cancer. 17th International Cancer Congress. Rio de Janeiro, 1998 Abstract book: 294

17. Mayer, Á., Nemeskéri, Cs., Szabó, Z. Efficiency study of pre-/postoperative HDR AL brachytherapy in endometrium carcinoma of 149 patients of stage IB. 4. Deutscher Kongress für Radioonkologie, Strahlenbiologie und Medizinische Physik. Nürnberg, 1998 Strahlenther Onkol. 174 Suppl 95 (V3905)
18. Lovey, K., **Mayer, A.**, Nemeskeri, C., Nagykalnai, T. Effectivity of boost irradiation on the local control after breast conserving surgery and external radiotherapy. Eur J Cancer 34: PP29 Suppl 1998
19. Mayer, Á., Patyánik, M., Szabó, Z. Comparative study of the praeoperative vs. prae/postoperative (sandwich) megavoltage therapy in rectum carcinoma. 6. Deutscher Kongress für Radioonkologie, Strahlenbiologie und Medizinische Physik. München, 2000 Strahlenther Onkol. 176 Suppl 16l (P15.6/06) **(IF: 2,846)**
20. Mayer, Á. Lokale Dosisescalation durch interstitielle After-Loading-Therapie bei Mammakarzinom. Radioonkologie im Wandel (Herausforderungen und Perspektiven) Symposium, Leipzig, 14 Dezember 2001
21. Mayer, Á., Naszály, A. Primäre Strahlentherapie des fortgeschrittenen Zervixkarzinoms – Vergleiche von kontinuierlichen und squentiellen Behandlungsschemata. 9. Deutscher Kongress für Radioonkologie, Strahlenbiologie und Medizinische Physik. Essen, 28.Juni-01.Juli 2003
22. Mayer, Á., Naszály, A. Akzelerierte Teilbrustbestrahlung nach brusterhaltener Therapie. Aktuelle Konzepte und Entwicklungstendenzen in der Strahlentherapie. Leipzig, 19 Marz 2004
23. Naszály, A., Patonay, P., **Mayer, Á.** Experiences with intraluminal HDR-afterloading and radiochemotherapy of irresectable oesophageal cancer. 10. Deutscher Kongress für Radioonkologie, Strahlenbiologie und Medizinische Physik. Erfurt, 2004 Strahlenther Onkol 180 Suppl 50 (P059) **(IF: 2,634)**

Az értekezés témakörében a közlemények impakt faktora: **32,548**

Összes közlemények impakt faktora: **35,807**

Összes független idézetek száma: **196**

Összes idézetek száma: **249**

Semmelweis Egyetem Központi Könyvtára (Dr.Vasas Livia 2009. augusztus 27.)