

MTA doktori értekezés  
Tézisei

**DÓZIS ÉS VOLUMENSPECIFIKÁCIÓ JELENTŐSÉGE A  
BRACHYTERÁPIA ELTÉRŐ TECHNIKÁIBAN**  
(Saját eredményeink a méhnyak, végbél, emlőrák brachyterápiában)

DR. MAYER ÁRPÁD

Budapest, 2009.

## TARTALOMJEGYZÉK

- I. Kitűzött kutatási feladat és célkitűzések
- II. Betegek és módszerek
- III. Vizsgálati eredmények és új megállapítások
- IV. A munka témaköréből készült publikációk jegyzéke és fontosabb nemzetközi előadások, impaktfaktoros összefoglalók

## I. Kitűzött kutatási feladat és célkitűzések

Az alacsony dózis teljesítményű manuális (low dose rate: LDR) brachyterápia klinikai hasznosságát a Fővárosi Onkoradiológiai Központban (FOK) az 1930-as évek óta Kisfaludy, Vándor, Németh majd Mayer munkáiból ismerhettük meg. A módszer új generációját jelenti a Magyarországon Intézetünkben elsőként alkalmazott magas dózis teljesítményű utántöltős (high dose rate afterloading: HDR-AL) forma, melyet méhnyak, végbél és emlőrák kezelésében saját protokolljaink szerint (nemzetközi ajánlások figyelembevételével) használunk, eredményességéről az eddigi publikációim alapján a jelen munkában számolok be.

A sugárterápiás célterületek közül a brachyterápiában meghatározó információval bír a daganat kiterjedés morfológiáját reprezentáló Gross Tumor Volume (GTV) és a daganat inváziót is figyelembe vevő Clinical Target Volume (CTV). A brachyterápiában Magyarországon jelenleg döntően a HDR-AL módszerek használatosak. Munkámban ezért túlnyomórészt ezzel a módszerrel foglalkozom a dózis és volumen specifikáció figyelembevételével, a fizikai dózis mellett a biológiai dózis használatával.

A brachyterápia hatása döntően attól függ, hogy a célterületként megjelölt CTV-t miként tudja hatásos dózissal és homogén dóziseloszlással besugarazni (az angol szaknyelvben: Dose Homogeneity and Conformality). Ez volt meghatározó, mely figyelmemet a brachyterápia dózisának és volumen specifikációjának kérdésére irányította már a 1970-es évek óta. Ennek keretében végeztem retrospektív klinikai kutatást a méhtest adenokarcinoma preoperatív LDR manuális intrakavitális  $\text{Co}^{60}$  gömbök hatásosságának megállapítására, 23,5 Gy – 27,0 Gy dózisok használatával.

A volumen specifikációt illetően továbblépést jelentett az arcbőr tumorok kezelésére kidolgozott szövetközi  $\text{Ra}^{226}$  LDR manuális brachyterápia. Kétirányú lokalizációs röntgen felvétel segítségével, részben saját fejlesztésű dózistervező módszerrel Patterson és Parker ajánlását figyelembe véve, a két egymástól 12 mm-re elhelyezett egyenként 244 MBq aktivitású  $6,6 \text{ mg Ra}^{226}$  túvel 24 óra kezelési időben a 24 Gy izodózis felületet tekintettem referencia dózissnak.

A brachyterápia célterületének (CTV) és hatásos dózisának vizsgálatát folytattam a 370 GBq aktivitású Ir<sup>192</sup> HDR-AL brachyterápia 1989. évi magyarországi bevezetése után, több daganat lokalizációban és indikációban igazolva a technikai és sugárbiológiai előnyöket.

Ezek alapján célkitűzéseim az alábbiak:

1. A preoperatív üregi HDR-AL brachyterápia hatásosságának vizsgálata a műtéti preparatum szövettana alapján méhnyak rák korai stádiumában, - vizsgálataim alapján az indikáció kör „szűkítése”. Az LDR-HDR biológiai hatásosság alátámasztására magyarázatot keresni a BED (biológiailag effektív dózis) alapján is.
2. Sugárbiológiai alapon (BED) értelmezni a lokálisan előrehaladott méhnyak rák HDR-AL brachyterápia/megavoltterápia onkológiai eredményességét és a sugárkárosodás fokát, valamint gyakoriságát. Emellett vizsgálni, hogy az onkológiai eredményességet mennyiben befolyásolja az összkézelési idő, illetve a HDR-AL brachyterápia/megavoltterápia folyamatos és megszakított formája, valamint a parametrium érintettsége.
3. Perioperatív HDR-AL brachyterápia indikáció körének meghatározása méhnyak rák korábbi műtét és/vagy sugárkezelése utáni kismencedei kiújulás és emlőrák műtét és/vagy sugárkezelés utáni mellkasfali kiújulás újbóli sugárkezelésében (reirradiációban).
4. CTV nagyságának függvényében vizsgálni az emlőrák szervmegtartó műtétet követő HDR-AL brachyterápia boost dózisát, figyelembe véve a korábbi MDR manuális brachyterápiával előidézett sugárkárosodások erre vonatkozó megállapításait.
5. Hatásos HDR-AL brachyterápia/megavoltterápia dózis specifikációja a korai stádiumú végbél középső és alsó harmadi rák kezelésében.

## **II. Betegek és módszerek**

### **II/1. Korai stádiumú méhnyak rák (FIGO St. IA2, IB1-IB2), preoperatív üregi HDR-AL brachyterápia. Saját terápiás protokoll.**

1989-ben Magyarországon elsőként alkalmaztuk a HDR-AL technikát korai stádiumú méhnyak rák preoperatív üregi brachyterápiában is. Kezelési protokollunk szerint a

preoperatív üregi HDR-AL brachyterápiát „A” pontra számított 2x5,5 Gy-vel egy hét szünet közbeiktatásával (ABACUS besugárzó tervező program és Gammamed 12-i afterloading készülék) végeztük, melyet két héten belül követett a műtét. A műtéti preparatum szövettana alapján hasonlítottam össze a korábban preoperatív üregi LDR brachyterápiával kezelt 194 FIGO St IA2,IB1-IB2 stádiumú méhnyak rákos beteg és 161 hasonló stádiumú preoperatív üregi HDR-AL brachyterápiával kezelt méhnyak rákos beteg eredményességét, meghatározva a LDR/HDR fizikai dózisokra vonatkozó ún. konverziós (azonos biológiai hatás) faktort.

## **II.2. Lokálisan előrehaladott méhnyak rák (FIGO StIIA/B,IIIB) primér (definitív) HDR-AL brachyterápia/megavoltterápia. Saját terapiás protokoll**

1991-től a FOK-ban kétkarú, nyitott prospektív klinikai kutatást kezdtünk FIGO StIIA/B,IIIB méhnyak rák megavoltterápia/HDR-AL brachyterápia kombinációjával. Az új kezelési protokoll célja annak bizonyítása, hogy radiokemoterápiával vagy radiohypertermiával azonos, vagy jobb terapiás válasz (lokális kontroll, tünetmentes-progressziómentes túlélés) érhető el alacsonyabb sugárkárosodás mellett. Ennek igazolását látom a 210 HDR-AL brachyterápia/megavoltterápiában részesített FIGO St IIA/B,IIIB méhnyak tumoros nőbeteg statisztikai analízisével, sugárbiológiai számításokkal is megalapozva.

A két kezelési forma az alábbi:

### **A. Folyamatos (continuous) HDR-AL brachyterápia és megavoltterápia:**

„A” pontra számított 5x6 Gy HDR-AL kezelés hetes szünetekben, **egyidejűleg** a köztes napokon kismedence megavoltterápia „A” pontra számított 68-70 Gy-ig, „B” pontra számított 52-54 Gy-ig **35 napos** összkezelési időben.

### **B. Megszakításos (sequentialis) HDR-AL brachyterápia és megavoltterápia:**

Bevezető HDR-AL „A” pontra számított 4x8 Gy hetes szünetekben, **melyet követ** a kismedence megavoltterápia „A” pontra számított 68-70 Gy-ig, „B” pontra számított 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 (box technika, illetve opponáló mezők használatával brachyterápiának megfelelően a középvonal kihagyásával). 210 lokálisan előrehaladott (FIGO St.IIA/B,IIIB)

méhnyak rákos nőbeteg HDR-AL brachyterápia/megavoltterápiában 95 (45%) nőbeteg folyamatos, 115 (55%) nőbeteg a megszakításos kezelési formában részesült.

Az eredményességet átlag 3,7 éves követési időben (konfidencia intervallum 2,5-4,2 év) értékeltük, 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 és Fisher exact teszttel vizsgáltuk a prognosztikai faktorok és túlélés közötti összefüggést. A kezelés eredményességét a lokális kontroll (LC) és a tünetmentesség (angol terminológia szerint progression free survival:PFS) alapján minősítettük. Egyváltozós (univariációs) analízisre a log-rank tesztet, többváltozós (multivariációs) analízisre a COX regressziós tesztet használtuk.

### **II.3. Sugarasan és/vagy műtétiileg előkezelt méhnyak rák medencefali és emlőrák mellkasfali recidívában a perioperatív HDR-AL brachyterápia (Combined Operative and Radiotherapeutic Treatment: CORT)**

HDR-AL brachyterápiában újabb indikáció a műtéttel kombinált ún. perioperatív forma, mely a nemzetközi gyakorlatban Combined Operative and Radiotherapeutic Treatment (CORT) néven terjedt el. A CORT a műtét rezekció vonalának tumoros érintettsége, vagy tumor közelsége esetén használatos kezelés, melyet Magyarországon elsőként a FOK-ban műtétiileg és/vagy sugarasan előkezelt méhnyak rák kismedencei és emlőrák mellkasfali recidívájának kezelésében használtuk.

#### **CORT technika leírása:**

- ◆ A recidíva műtéte után a tumorosan érintett rezekció vonalában a posztoperatív (perioperatív) brachyterápiához szükséges katéterek elhelyezése
- ◆ A sugárterápiás hatás fokozására, a lokális oxigenizáció biztosítására a rezekció területére kismedencei recidíva esetén nagyceplepsz, mellkasfali recidíva esetén széles hátizom lebeny transzpozíciója.
- ◆ A műtétet 4-5 napon belül követi a katétereken keresztüli HDR-AL brachyterápia a rezekció vonalának hegesedését megelőzően
- ◆ Lehetőség szerint kis CTV kijelölése célszerű, ezzel a tumorosan érintett rezekció vonalában a homogén dóziseloszlás és magasabb dózis úgy biztosítható, hogy a meredek dózisesés miatt a környezet sugárterhelése csekély

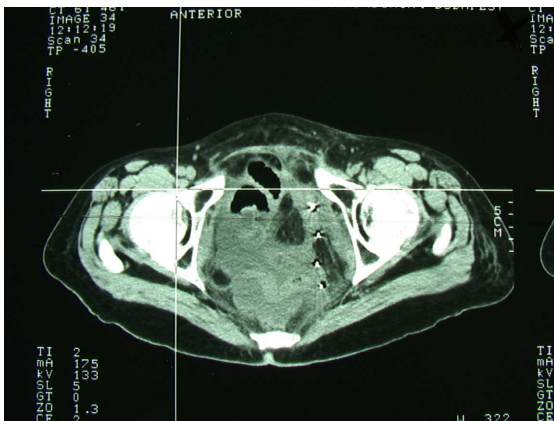
- ◆ Dózis nagysága a CTV függvényében változik 30Gy-48Gy között, 6 Gy frakciódózisokban hetente kétszer

### CORT lehetősége a méhnyak rák medencefali recidívájának ellátásában

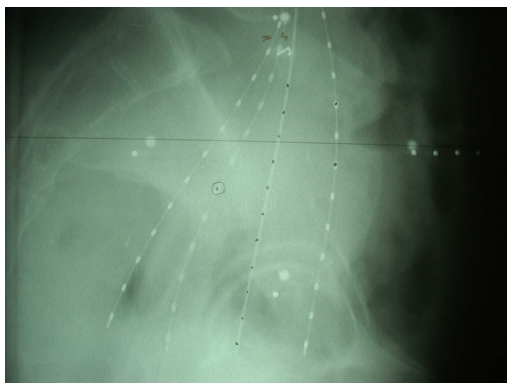
#### Beteg beválasztás feltételei:

- A. távoli metasztázis kizárható
- B. 50 évesnél fiatalabb kor
- C. korábbi hagyományos sebészi és/vagy sugárterápia után egyoldali kismedencei recidíva
- D. perioperatív HDR-AL brachyterápiában a CTV szélességben és hosszúságban a 6 cm-t, mélységben a 2 cm-t ne haladja meg

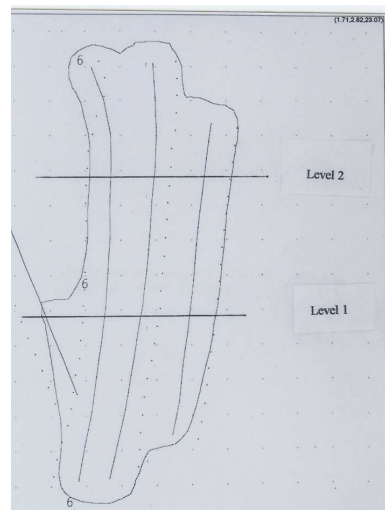
A FOK-ban 1994-96 között kismedencei recidívában nyolc betegnél történt CORT módszerrel perioperatív HDR-AL brachyterápia, 30Gy–48Gy összdózissal, 6Gy frakciódózissal. (1,2,3,4. képek)



**1. és 2. kép** Kismedencében, a rezekció vonalába helyezett HDR-AL brachyterápiás katéterek vizualizációja haránt irányú CT metszeten és szummált CT képen



**3. kép** HDR-AL brachyterápiás katéterek helyzetének ellenőrzése oldalirányú röntgenfelvétellel



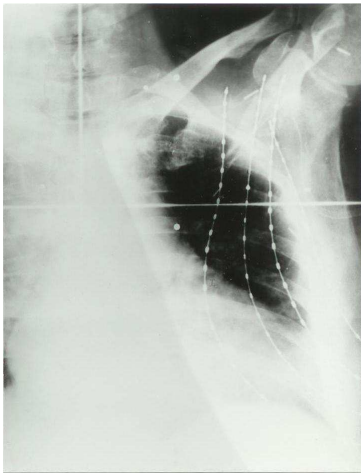
**4. kép** HDR-AL brachyterápia 4 katéterrel 2D-ben ábrázolt dóziseloszlása

## CORT lehetősége a mellrák mellkasfali recidívájának ellátásában

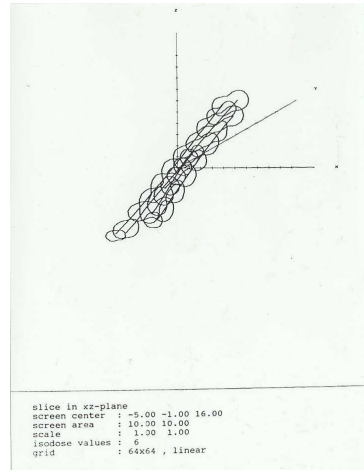
### Betegbeválasztás feltételei:

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

A FOK-ban 1998-2001 között három betegnél mellrák mellkasfali recidívája miatt történt CORT módszerrel perioperatív HDR-AL brachyterápia, 30 Gy összdózissal, 6 Gy frakciódózissal. (5, 6. képek)



**5. kép** Mellkasfali recidíva CORT katétereinek vizualizációja rtg. felvétellel



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

## II.4. Korai stádiumú emlőrákban a szervmegtartó műtetet követő egyedüli intersticiális Co<sup>60</sup> MDR brachyterápia és megavoltterápia és intersticiális Ir<sup>192</sup> HDR-AL boost brachyterápia

Az emlőrák parciális műtét utáni lokális brachyterápiát Magyarországon elsőként a FOK-ban 1987-ben vezették be szövetközi MDR manuális technikával Co<sup>60</sup> radionuklid(lineáris aktivitás: 133-137 MBq/cm) alkalmazásával. 70 nőbeteg brachyterápia utáni eredményességét elsősorban a radiogén mellékhatások alapján értékeltük. Brachyterápiás technikánkkal a Co<sup>60</sup>



radionuklid applikátorokkal a tumorágy szövetségi kezelését egy síkban, átlag  $72\text{cm}^3$  ( $36\text{-}108\text{cm}^3$ ) CTV-re normáltuk.

A szövetségi, boost (dóziskiemelő) HDR-AL brachyterápiát  $\text{Ir}^{192}$  radionukliddal 1989-ben Magyarországon szintén elsőként alkalmaztuk a FOK-ban az emlőrák parciális műtéte után a homogén megavoltterápia kiegészítésére. Átlagban 6-9 db merev szövetségi eszközt, vagy applikátort használva az  $\text{Ir}^{192}$  HDR-AL brachyterápiában a boost CTV  $30\text{ cm}^3 - 45\text{ cm}^3$  között változott, megfelelően a nemzetközi gyakorlatnak.

### **Betegbeválasztás feltételei:**

- ◆ Lehetőség szerint külső felső mammaquadrans < pT2 N1a duktális, esetenként lobuláris karcinoma, maximum 20% DCIS a tumor környezetében
- ◆ Grade III dediferenciáltság,
- ◆ Sebészi rezekciós szél tumormentessége <5 mm
- ◆ Daganat multiplicitás az emlőben kizárható
- ◆ Minimum 45 éves kor

Kezelési protokollunkban a teljes emlő homogén 50 Gy dózisú (2 Gy frakciódózisú) 2 D-ben, szükség szerint 3 D-ben tervezett megavoltterápia után közvetlenül (illetve 2 héten belül a sugárreakció függvényében) történt a szövetségi boost HDR-AL brachyterápia 10 Gy dózissal, merev applikátorok használatával. A HDR-AL dózisa a külső applikátorok szélétől számított 5 mm-re volt számítva, hasonlóan a korábbi  $\text{Co}^{60}$  MDR manuális brachyterápiában alkalmazott ún. dózisreferencia mélységhez. Már 6 db kétsíkban elhelyezett HDR-AL applikátor esetén a dózis homogenitása és konformalitása megfelelő volt.

### **II.5. Végbél középső és alsóharmadi korai stádiumú (Dukes B1) karcinoma HDR-AL brachyterápia/megavoltterápia**

Terápiás protokollunkat korai stádiumú végbél alsó (esetleg középső) harmadi karcinomák kuratív kezelésére tartjuk alkalmasnak, melyet 1989 óta alkalmazunk, 20 betegünk kezelésében szerzett tapasztalatainkat dolgozom fel.

**Terápiás protokoll:**

- ◆ Lokális excíziót követően 6 héten belül kezdődik a HDR-AL brachyterápia 5 Gy dózissal (applikátor felszínétől számított 6 mm-re számítva) hetenként ismételve, 6 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 (2 héten belül) kezdődik a kismedence megavoltterápia CT alapú 3 D besugárzás tervezéssel a végbél középsíkjára számított 24 Gy összdózissal/2 Gy frakció dózissal

**Betegbeválasztás feltételei:**

- ◆ 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)
- ◆ 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
- ◆ A műtét után a végbél belső átmérője minimum 2 cm, ezáltal a HDR-AL brachyterápia applikátora perforáció veszélye nélkül felvezethető

**III. Vizsgálati eredmények és új megállapítások****III.1. Korai stádiumú méhnyakrák (FIGO St.IA2,IB1-IB2) preoperatív üregi HDR-AL brachyterápia eredménye**

A preoperatív üregi HDR-AL brachyterápia lokális hatását a műtéti preparátum szövettani vizsgálata alapján minősítettem, összehasonlítva az „A” pontra számított HDR-AL 2x5,5 Gy dózissal az LDR manuális brachyterápia 23,5 Gy dózissal. 194 korai stádiumú (FIGO St IA2,IB1-IB2) méhnyak rákban a LDR manuális brachyterápia után 32 %-ban, HDR-AL brachyterápia után 40%-ban volt a műtéti preparátum már daganatmentes. A szövettanilag negatív esetekben posztoperatív sugárkezelés nélkül is igen alacsony százalékban lépett fel

recidíva (3% versus 1%). A betegek átlag követése a korábbi vizsgálat időpontjában két év volt a HDR-AL brachyterápiás kollektívában. A műtéti preparátum szövettani lelete alapján saját vizsgálataim alapján is igazoltnak látom, hogy méhnyak rák HDR/LDR brachyterápiában azonos biológiai hatást (A pontra számított összdózist)  $0,54 \pm 0,06$ -os szorzóval lehet „konvertálni”. A HDR dózis értékének megállapításában a dózisredukciós faktort már a kezelések megkezdése idején figyelembe vettem, erre vonatkozólag akkor még a szakirodalomban utalás nem volt, de a klinikum a későbbiekben elképzelésemet „szerencsésen” igazolta.

Mások véleményével megegyezően magam is igazoltam, hogy méhnyak rákban a preoperatív üregi brachyterápia után a szövettani lelet a legfontosabb prognosztikai tényező. A méhnyak anatómia határát nem meghaladó (St IA2,IB1-IB2) mirigy, vagy laphámsejtes karcinómákban a preoperatív brachyterápia tumor megkisebbitéséhez, jelentős százalékban daganatmentességhez vezet.

153 FIGO IA2,IB1-IB2 stádiumú méhnyak rákos betegben a preoperatív HDR-AL üregi brachyterápia hatásosságát a műtéti preparátum szövettani minősítésén túl további szempontok alapján is vizsgáltam, akiknél minimum 7 éves utánkövetésre volt lehetőség:

- ◆ A műtéti preparátum szövettana alapján megállapítható, hogy 51 betegben (33,4 %) már maradék daganat nem volt kimutatható (LDR/HDR összehasonlító vizsgálatban a daganatmentesség ennél magasabb, 40%-os volt, feltételezve a nagyobb számú FIGO IA2 stádiumot ebben a beteg kollektívában). Ezen betegek 72%-ban (37 beteg) posztoperatív sugárkezelés nem történt. Ugyanakkor 12 betegnél (23%) a negatív szövettan ellenére posztoperatív üregi HDR-AL brachyterápiát végeztünk, mivel a primér tumor dedifferenciált, anaplasztikus (Grade III) karcinóma volt, melyet követően lokális recidíva, illetve disszemináció nem lépett fel. További 2 betegben a szövettan negatívítása ellenére hasonlóan az anaplasztikus (Grade III) primér tumor miatt posztoperatív üregi HDR-AL brachyterápia és kismedence megavoltterápia is történt. A kombinált kezelés ellenére sajnos 1 betegnél helyi recidíva és azt követő disszemináció alakult ki, melynek okát nehéz magyarázni. 102 betegben (66,6 %) a műtéti preparátumban még maradék daganat volt kimutatható, így ezek közül 75 betegnél posztoperatív üregi HDR-AL brachyterápia és kismedencei megavoltterápia is történt.

Posztoperatív kombinált sugárkezelés ellenére 12 betegben lokális recidíva alakult ki és 19 beteget disszemináció miatt veszítettünk el. 24 betegben (23 %) maradék tumor miatt egyedül üregi HDR-AL brachyterápia történt, melyek közül csak két esetben volt recidíva és ebből eredő disszemináció.

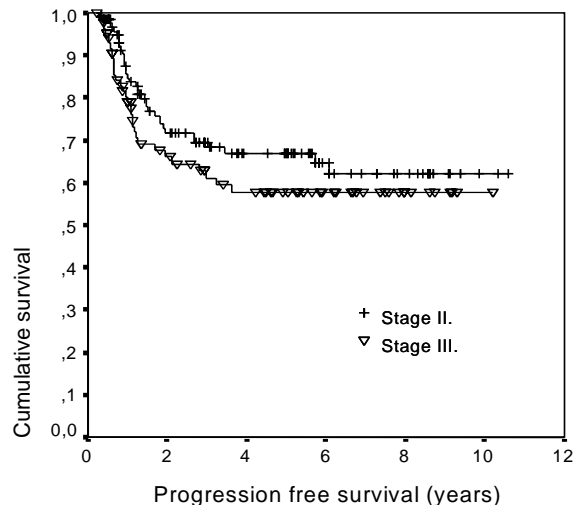
- ◆ Korai húgyhólyag és végbél, reverzibilis sugárkárosodások 5-8 %-ban a posztoperatív üregi HDR-AL és megavoltterápiában is részesült betegeknél jelentkezett.
- ◆ **153 FIGO IA2,IB1-IB2 stádiumú méhnyak rákos betegünkben a fent említett kombinált kezeléssel 5 éven túli tünetmentességet 89%-ban (136/153 beteg) értünk el, késői radiogén károsodás nélkül.**
- ◆ **A sugárterápiás célterület, vagy CTV (volumen specifikáció) jelentősége a preoperatív üregi HDR-AL brachyterápia indikációjában nagyobb jelentőséggel bír, mint korábban gondoltuk. Mivel jelenlegi klinikai gyakorlatban a HDR-AL brachyterápia referencia dózist gyakrabban „A” pontra számítják (nem szervkontúrra) ez a porció rosszul oxigenizált ún. bulky tumoraiban nem felel meg a CTV-nek. Ilyen esetekben preoperatív üregi HDR-AL brachyterápiát célszerű CT, vagy MR alapon CTV-re számítani 2D- 3D (dimenzionális) besugárzás tervezéssel. FIGO IB stádiumú méhnyak exofit ún. bulky tumora HDR-AL brachyterápia hagyományos frakcionálással sugárbiológiai okok miatt (rossz oxigenizáció miatt) nem hatásos kezelés mivel az „A” pontra számított besugárzás tervezéssel a daganat jelentős része aluldozírozott lesz!**

A fentiek alapján megállapítható, hogy FIGO I/B stádiumú méhnyakrákban megfelelő indikáció esetén (nem exofit tumorban) a preoperatív HDR-AL brachyterápia hatásos kezelés, a műtéti preparátum negatív szövettana esetén a posztoperatív sugárkezelés elhagyható, ezáltal a radiogén károsodás minimális.

### **III.2. Lokálisan előrehaladott (FIGO St.IIA/B-IIIB) méhnyak rák primér HDR-AL brachyterápia/megavoltterápia eredményessége**

A 210 lokálisan előrehaladott (FIGO St.IIA/B-IIIB) méhnyakrákos nőbeteg primér HDR-AL brachyterápia/megavoltterápia eredményességét a II/1. fejezetben említett biostatistikai módszer segítségével értékelem az alábbi szempontok szerint.

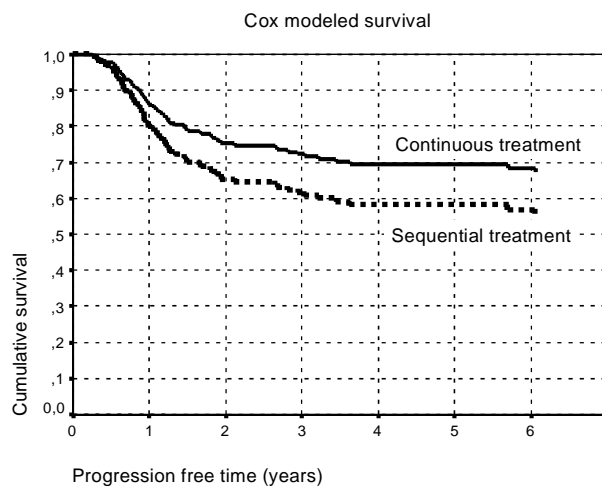
- ◆ Lokális kontroll és progresszió mentesség a stádium függvényében (1. ábra)



1. ábra Sugárkezelés eredményessége a stádiumok függvényében

A stádiumok szerint bontva az eredményességben szignifikáns különbséget nem találtam. Ennek okát nehéz magyarázni, mivel BED (biologically effective dose) értékben mindkét stádiumban biológiailag közel azonos effektivitású (isoeffect dose) sugárkezelés történt (lásd később), vagyis előrehaladottabb stádiumban többek által ajánlott dózisémlést nem alkalmaztunk, ezáltal elkerülhető volt a nagyobb számú húgyhólyag és rektum sérülés.

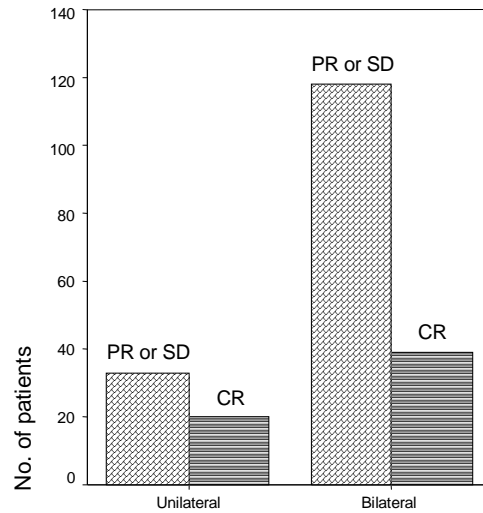
- ◆ Lokális kontroll és progresszió mentesség a kezelési forma függvényében (2. ábra)



2. ábra Sugárkezelés eredményessége az alkalmazott sugárkezelési forma függvényében

A folyamatos kezeléssel jobb eredmény érhető el – stádiumoktól függetlenül - melynek okát a BED értékével nehéz magyarázni (folyamatos kezelésben BED:96 Gy megszakításos kezelésben BED:105,6 Gy).

- ◆ Sugárkezelés eredményessége a parametrium érintettségének függvényében (3. ábra)



**3. ábra** Sugárkezelés eredményessége az egyoldali vagy kétoldali parametrium érintettség függvényében. (CR: complete remission, PR: partial remission, SD: stable disease)

Kétoldali tumoros parametrium érintettség esetén rosszabb eredmény volna várható, de saját beteganyagunk alapján ennek éppen az ellenkezője igazolódott.

- ◆ Fizikai dózis/sugárbiológiai dózis értéke előrehaladott méhnyak rák sugárkezelésében

Előrehaladott stádiumú méhnyak rákokban a közlemények a sugárkezelés hatásosságát szinte kizárólag a fizikai dózisok függvényében értékelik, IIA/B stádiumban „A” pontra számított alacsonyabb fizikai dózist ajánlanak, mint IIIB stádiumban. 210 méhnyak rákos nőbetegünk statisztikai analízise alapján ezzel szemben megállapítható, hogy a biológiai dózis informatívabb a fizikai dózishoz,  $\alpha/\beta$  érték alapján számított BED érték a sugárkezelés hatásosságát jobban magyarázza. **Optimális dóziseloszlás és a CTV homogén besugárzása esetén a sugárterápiás választ a HDR-AL frakciódózisa erősebben befolyásolja, mint az összkézelési idő.** A megszakításos és folyamatos HDR-AL brachyterápia/megavoltterápiában a fenti megállapítást az onkológiai eredményesség/mellékhatások függvényében külön is vizsgáltam.

### A. Megszakításos HDR-AL brachyterápia/megavoltterápia (összekezelési idő: 56 nap)

19x2 Gy megavoltterápia + 4x8Gy HDR-AL

$$\alpha/\beta = 3 \text{ (későn reagáló ép szövet)} = \text{BED} = 183,9 \text{ Gy}_3$$

$$\alpha/\beta = 10 \text{ (korán reagáló tumor)} = \text{BED} = 105,6 \text{ Gy}_{10}$$

### B. Folyamatos HDR-AL brachyterápia/megavoltterápia (összekezelési idő: 35 nap)

20x2 Gy megavoltterápia + 5x6 Gy HDR-AL

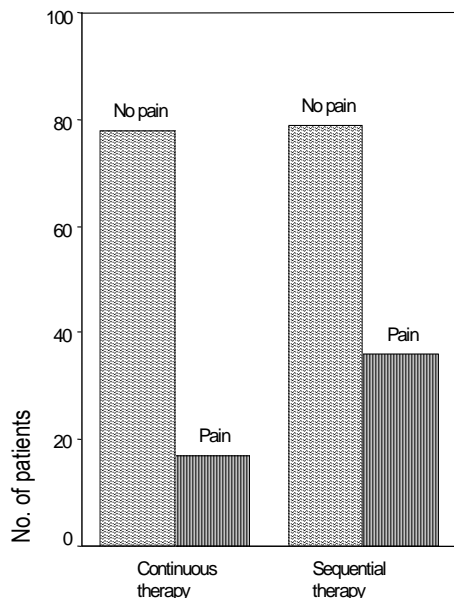
$$\alpha/\beta = 3 \text{ (későn reagáló ép szövet)} = \text{BED} = 156,6 \text{ Gy}_3$$

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

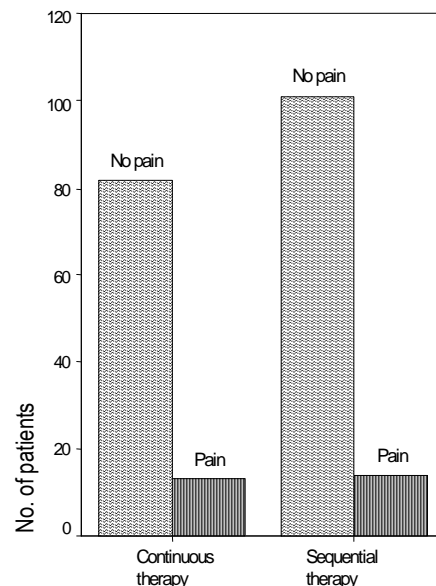
A BED értéke tehát hasznosabb információt ad a fizikai dózissal, mindenekelőtt a szöveti tolerancia dózisének meghatározására, mivel figyelembe veszi az egész sugárkezelési időt, azon belül az egyes frakciók dóziséit (ez a HDR-AL brachyterápiában különösen fontos).

Mindkét kezelési sémában tumorra vonatkozóan közel azonos BED értékekkel (105,6 Gy<sub>10</sub> versus 96 Gy<sub>10</sub>) azonos lokális kontrollt tudunk elérni. Ugyanakkor a 4x8 Gy HDR-AL frakcionálással (magasabb frakciódózis) ép szövetre (végbél, húgyhólyag) számított 183,9 Gy<sub>3</sub>-s BED magasabb számú végbél késői sugárkárosodással társult, szemben az 5x6 Gy HDR-AL frakcionálással (alacsonyabb frakciódózis) alapján számított 156,6 Gy<sub>3</sub>-s BED-el.

#### ◆ Végbél és húgyhólyag sugaras mellékhatásai (4. 5. ábra)



4. ábra Alkalmazott sugárkezelési forma/végbél késői sugárkárosodása



5. ábra Alkalmazott sugárkezelési forma/húgyhólyag késői sugárkárosodása

Saját beteganyagunkban a két HDR-AL brachyterápia/megavoltterápiás formában (folyamatos és megszakításos) közel azonos a korai sugárkárosodások száma annak ellenére, hogy az összekezelési időben közöttük lényeges különbség volt (35 nap versus 55 nap).

A fentiek alapján megállapítható, hogy előrehaladott FIGO II/A/B-III/B stádiumú méhnyak rákban a HDR-AL brachyterápiás/megavoltterápiás módszerünk a radio-hyperthermiával, illetve radio-kemoterápiával azonos hatású, radiogén károsodások száma és foka alacsony. Radiogén károsodások okát sugárbiológiai (BED értéke) és a besugárzott volumen (volumen specifikáció) alapján vizsgálva megállapítottam, hogy az előrehaladott méhnyak rák primer kombinált sugárterápiában a radiogén károsodások a HDR-AL frakció nagyságával (>6 Gy) emelkednek. Előrehaladott méhnyak rák primer HDR-AL brachyterápia/megavoltterápiában az összekezelési idő 35-56 nap között az eredményességet nem befolyásolja.

### **III.3. Perioperatív HDR-AL brachyterápia (CORT) eredményessége a sugárasan és/vagy műtétilag előkezelt méhnyak rák medencefali és emlőrák mellkasfali recidívában.**

Méhnyak rák medencefali recidívájával CORT kezelésben eddig 8 betegünk részesült, két esetben műtéti komplikációból adódó szövődmények, további két esetben rövid időn belül a tumoros progresszió halálhoz vezetett. Ugyanakkor további 4 beteg közül két beteget gyógyultnak tekinthetünk, de egy beteget 14, illetve további egy beteget 17 hónapos recidíva mentesség utáni tumoros progresszió miatt veszítettünk el. Mindezek alapján a HDR-AL perioperatív brachyterápiát a CORT kezelés részeként méhnyak rák kismedencei lokálrecidívájában hatásos palliatív, esetenként kuratív reirradiációnak tekintem.

Emlőrák mellkasfali lokális recidívájával CORT kezelésben eddig 3 beteget részesítettünk. A kezelést követően egy betegünk 3 éven túl is lokálisan tumor mentes volt, halálát a daganatos disszemináció okozta. Ugyanakkor a másik két betegnél 11, illetve 13 hónappal a CORT kezelés után jelentkeztek újabb mellkasfali recidívák, és ebből eredő disszemináció vezetett a halálhoz.

**A CORT kezelést kismedencei és mellkasfali lokalizációban egyaránt individuális kezelésnek tekintem, hatásos reirradiációs technikaként, ahol gyakran már más kuratív igényű gyógymód nem jöhet szóba.** Magas aktivitású radionukliddal történő reirradiációról



lévén szó fokozottabban hangsúlyozandó a CTV helyes kijelölése. A tumorosan érintett rezekció vonal homogén, lehetőség szerinti kisvolumenű besugárzásával a radionekrozis elkerülhető és az újabb lokálrecidíva lehetősége csökkenthető.

#### **III.4. Korai stádiumú emlőrákban a szervmegtartó műtétet követő megavoltterápia és szövetközi HDR-AL boost brachyterápia és egyedüli szövetközi MDR manuális brachyterápia lokálrecidíva analízise, sugaras mellékhatások.**

Korai stádiumú (St.I-II) emlőrák parciális műtete után tumorágy egyedüli szövetközi MDR brachyterápia után a magas, 24 %-os recidíva arány a nem megfelelő betegbeválasztásra utal. Emellett meghatározó szerepet játszott a rossz eredményben a  $\text{Co}^{60}$  radionuklidok egy síkban történő szövetközi elhelyezése, mellyel a CTV-n belül a dózis konformitás és homogenitás nem volt biztosítható.

141 parciális műtétben és posztoperatív megavoltterápia és szövetközi HDR-AL boost brachyterápiában részesült emlő tumoros nőbetegeink lokálrecidíva analízisét 46,1 hónap (34-89 hónap) átlagos követési idő alapján végeztük el. Lokálrecidívák 6,4 %-ban léptek fel az excízió helyéhez közel, melyek kialakulásában a tumornagyság és a menopauzális státusz nem jelentett kockázati tényezőt. A negatív hormonreceptor státusz a túlélés szempontjából rossz prognosztikai jel, de a lokálrecidívát befolyásoló hatása beteganyagunkban nem igazolódott. Magas kockázatként a DCIS komponenst, a lobuláris karcinómát, valamint karcinóma kimetszés széli részének daganatközelségét (1-2 mm) találtuk, hasonlóan mások megállapításával.

Késői radiogén károsodások (fibrozis, teleangiectázia) kialakulásának valószínűségét sugárbiológiai alapon is vizsgáltam. A homogén foton megavoltterápiát kiegészítő HDR-AL boost brachyterápia és elektron boost BED értékei között levő jelentős különbség (160Gy versus 120Gy) ellenére saját beteganyagunkban 7 %-ban alakult ki max. Grade 2 fokozatú fibrozis és teleangiectázia. Ennek magyarázata a jól megválasztott CTV-ben és a megfelelő tűzdelési technikában van (bőr szintje alatt min. 7 mm-re volt a 10 Gy referenciadózis). Az emlőrák standard 10 Gy boost HDR-AL brachyterápiában a radiogén károsodások elsősorban a boost célterület nagyságától függően változik, 30 cm<sup>3</sup> – 45 cm<sup>3</sup> közötti CTV esetén ennek gyakorisága a 7%-ot nem haladja meg, hasonlóan elektron besugárzást használva. **Az 5x2 Gy elektron és 1x10 Gy HDR-AL boost kezelés között lévő jelentős BED különbség (120 Gy<sub>2</sub>**

**versus 160 Gy<sub>2</sub>) a késői sugárkárosodások súlyosságát, illetve gyakoriságát nem befolyásolja, kialakulását elsősorban a CTV nagysága dönti el.**

A késői radiogén károsodások okát emlőrákban egyedüli tumorágy Co<sup>60</sup> radionuklid MDR manuális brachyterápia használatával szintén vizsgáltuk. A dózis inhomogenitása és nem kellő konformalitása (besugárzás tervezés korábbi generációja) felelős a jelenleg már nem alkalmazott technikában a 85%-ban talált Grade II fokozatú teleangiektáziáért és a közel 90%-ban talált Grade I-II súlyosságú fibrozisért.

### **III.5. Végbél középső és alsóharmadi korai stádiumú (Dukes B1) karcinóma HDR-AL brachyterápia/megavoltterápia eredményessége**

20 végbél alsó harmadában elhelyezkedő adenokarcinomás beteg (12 nő, 8 férfi) lokális excíziója és HDR-AL brachyterápia/megavoltterápia után átlag 36 hónapos (18 hónap – 60 hónap) utánkövetéssel értékeltem az eredményességet. A kezelt betegek 75 %-ban tünet és panaszmentességet találtam, 15 %-ban lokális recidíva és 10 %-ban távoli metasztázis lépett fel.

*A lokális recidívák oka lehet:*

- ◆ 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 aluldozírozása)
- ◆ A megavoltterápia 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)

A fentiek alapján megállapítható, hogy korai stádiumú végbél középső és alsóharmadi tumorokban a lokális excíziót követő HDR-AL brachyterápia/megavoltterápia hatásos kezelés, megfelelő beteg beválasztás és sugárkezelési technika és jól megválasztott CTV esetén. Ugyanakkor tisztázandó a brachyterápia/megavoltterápia sorrendisége, dózisa, illetve a lokális excíziót követő időintervallum maximálisan megengedett ideje.

### III.6. 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 modell 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 számított CTV-n belül a 2x5,5Gy-vel megfelelő dózishomogenitás és konformitás 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 apoptozis alacsonyabb.
- B. Előrehaladott, FIGO II/A/B-III/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 összkézelési 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 összkézelési 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 cm<sup>3</sup>-45 cm<sup>3</sup> közötti CTV esetén ennek gyakorisága 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 Gy<sub>2</sub> illetve 160 Gy<sub>2</sub>) a késői sugárkárosodások súlyosságát, illetve gyakoriságát nem befolyásolja, kialakulását elsősorban a CTV nagysága dönti el!

- F.** Korai emlődaganatokban az egyedüli Co<sup>60</sup> MDR brachytherápiát követően **a lokálrecidivák száma megfelelő beteg beválasztás esetén az 5%-ot valószínűleg nem haladta volna meg annak ellenére, hogy egy síkban történt a Co<sup>60</sup> applikátorok szövetközi elhelyezése, mellyel a konformalitása és a homogenitás eleve kérdéses. Ugyanakkor a CTV 36-108 cm<sup>3</sup> 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 középső és alsóharmadi 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 függenek.**

#### **IV. A munka témaköréből készült publikációk jegyzéke és fontosabb nemzetközi előadások**

##### **IV.1. Publikációk jegyzéke**

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 Korpuserkarzinome. 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. Bőrtumорок 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 <sup>60</sup>Co 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.** Hupuczsi, P. Wertheim-műtét: 501 operált méhnyakrákos beteg öt éves túlélési adatai. *Orvosi Hetilap* 2006; 147: 537-545
32. Papp, Z., Csapó, Zs., Hupuczsi, P., **Mayer, Á.** Nerve-sparing radical hysterectomy for Stage IA2-IIB 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 75<sup>th</sup> 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 radiohyperthermiája. *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**)

#### **IV.2. Fontosabb nemzetközi 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: 2,840**)
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 sequentiellen 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: 2,840**)

Az értekezés témakörében a közlemények impakt faktora: **27,776**

(2 db szerkesztő felkérésére írt levél nélkül)

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

Összes független idézetek száma: **196**

Összes idézetek száma: **249**

Ellenőrizte: Semmelweis Egyetem Központi Könyvtára (Dr.Vasas Lívía  
2009.augusztus 27.)