

Modern módszerek a prosztatadaganatos betegek külső sugárkezelésében: új technikák és klinikai eredmények

Doktori értekezés

Dr. Jorgo Kliton

Semmelweis Egyetem
Patológiai Tudományok Doktori Iskola



Témavezetők: Prof. Dr. Polgár Csaba, egyetemi tanár, az MTA doktora
Dr. Ágoston Péter, PhD, egyetemi adjunktus

Hivatalos bírálók: Dr. med. habil. Bellyei Szabolcs, egyetemi Docens
Dr. Bánfi Gergely, PhD, egyetemi adjunktus

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Prof. Dr. Nyirády Péter, egyetemi tanár, az MTA doktora

Tagok: Dr. Horváth András, PhD, egyetemi adjunktus

Dr. Katona Csilla, PhD, főorvos

Budapest
2019

Tartalomjegyzék

1. Rövidítések jegyzéke.....	3
2. Bevezetés.....	6
2.1. Általános bevezetés.....	6
2.2. A szakirodalom áttekintése.....	10
2.3. CT alapú képvezérlés.....	12
2.4. Arany marker alapú képvezérlés.....	13
2.5. Mérsékelt hipofrakcionált, szimultán integrált „boost”-tal (SIB) végzett, képvezérelt, intenzitásmodulált külső sugárkezelés.....	15
2.5.1. Sugárbiológiai szempontok.....	16
2.5.2. Mérsékelt hipofrakcionálás összehasonlítása a konvencionális külső sugárkezeléssel.....	17
2.5.3. Kismedencei nyirokrégiók profilaktikus besugárzása nagy kockázatú prosztaták esetén.....	21
2.5.4. SIB technikával végzett hipofrakcionálási sémák és indikációk.....	21
3. Célkitűzések.....	27
4. Módszerek.....	28
4.1. Arany marker beültetés.....	28
4.2. CTV-PTV biztonsági zóna.....	33
4.3. Mérsékelt hipofrakcionálás szimultán integrált “boost” (SIB) technikával.....	36
5. Eredmények.....	47
5.1. Arany marker beültetés utáni mellékhatások, szövődmények.....	47
5.2. CTV-PTV biztonsági zóna nagysága arany markeres képvezérléssel.....	48

5.3. Eredmények SIB-es mérsékelt hipofractionált külső sugárkezeléssel....	51
6. Megbeszélés.....	59
7. Következtetések.....	74
8. Összefoglalás.....	76
9. Summary.....	77
10. Irodalomjegyzék.....	78
11. Saját közlemények jegyzéke.....	97
12. Köszönetnyilvánítás.....	101

1. Rövidítések jegyzéke

3D: háromdimenziós

3D-CRT: háromdimenziós konformális sugárkezelés („three dimensional conformal radiotherapy”)

ASTRO: Amerikai Sugárterápiás Társaság (American Society for Radiation Oncology)

AB: antibiotikum

BED: biológiailag hatásos dózis („biologically effective dose”)

BR: biokémiai relapszus

BRMT: biokémiai relapszusmentes túlélés

BT: brachyterápia

BTM: biokémiai tünetmentesség

BZ: biztonsági zóna

CBCT: kúpsugaras számítógépes tomográf („cone beam computer tomograph”)

CT: számítógépes tomográf

CTV: klinikai céltérfogat („clinical target volume”)

DRR: digitálisan rekonstruált röntgenkép

DST: daganatspecifikus túlélés

eHF: extrém hipofrakcionálás

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer

EPID: elektronikus mezőellenőrző rendszer („electronic portal imaging device”)

EQD2: 2 Gy-s frakcióval adott dózishoz megfelelő biológiai dózis („equivalent dose”)

GI: gasztrointesztinális

GS: Gleason Score

HDR: nagy dózisteljesítmény („high dose rate”)

HF: hipofrakcionálás

HR: kockázati arány („hazard ratio”)

HT: hormonterápia

IGRT: képvezérelt sugárkezelés („image guided radiotherapy”)

IMRT: intenzitásmodulált besugárzás („intensity modulated radiotherapy”)

iPSA: iniciális prosztata specifikus antigén

KST: külső sugárterápia

kV: kilovoltos

LAT: laterális

LDR: alacsony dózisteljesítmény („low dose rate”)

LONG: longitudinális

LR: lokális relapszus

LRRMT: lokoregionális relapszusmentes túlélés

mHF: mérsékelt hipofrakcionálás

MRI: mágneses rezonancia vizsgálat („magnetic resonance imaging”)

MV: megavoltos

OAR: védendő szervek („organs at risk”)

PK: prosztatatakarcinóma

PROS: prostata

PSA: prostata specifikus antigén

PTV: tervezési céltérfogat („planning target volume”)

PVS: prostata + vezikula szeminálisok

RDV: rektális digitális vizsgálat

RMT: relapszusmentes túlélés

RP: radikális prostatektómia

RRMT: regionális relapszusmentes túlélés

RDV: rektális digitális vizsgálat

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

SBRT: stereotactic body radiation therapy

SIB: szimultán integrált „boost”

TMMT: távoli metasztázismentes túlélés

TOP CT: topometriai CT

TP: transzperineális

TR: transzrektális

TT: teljes túlélés

TURP: prostata transzuretrális reszekciója

UG: urogenitális

UH: ultrahang

VERT: vertikális

vs. = versus

V45: a 45%-os izodózisfelszín által lefedett térfogat

V50: az 50%-os izodózisfelszín által lefedett térfogat

V63: a 63%-os izodózisfelszín által lefedett térfogat

V70: a 70%-os izodózisfelszín által lefedett térfogat

2. Bevezetés

2.1. Általános bevezetés

Férfiaknál a prosztatatarák a második leggyakoribb rosszindulatú daganat és a második leggyakoribb daganatos halálok a nyugati országokban (1). Hazánkban a Nemzeti Rákregiszter adatai szerint a prosztata rosszindulatú daganata a férfiak harmadik leggyakoribb daganatos megbetegedése és a harmadik leggyakoribb daganatos halálok (2). A Nemzeti Rákregiszter adatai szerint 2016-ban 4677 új prosztatatarákos megbetegedést jelentettek és 1389 beteg halt meg a betegségben (3). Magyarországon a 20. évszázad második felében a prosztatacarcinóma előfordulása és halálózása emelkedett. A daganat okozta halálozás növekedését a 90-es évek végétől enyhe csökkenés követte, ami vélhetően a korai esetek arányának növekedésével és az ezekben alkalmazott kuratív kezelések hatékonyságával magyarázható. A prosztatatarák incidenciája egyenesen arányos a férfiak életkorával, a betegséggel diagnosztizált férfiak átlagos életkora 70 év. Egyéb okok miatt elhalálozott, 80 év feletti kaukázusi európai férfiakban autopsziás vizsgálatok alapján a prosztatatarák 35-80%-ban fordul elő (4,5,6). Előfordulása 45 év alatt nagyon ritka.

A prosztatacarcinómás betegek kezelése függ a várható élettartamtól, a tumor kiterjedésétől és a prognosztikai faktoroktól (7). A szervre lokalizált vagy lokálisan előrehaladott, nem metasztatikus prosztata daganat egyik legáltalánosabban elfogadott és intézetünkben is használt kockázati csoportbeosztását, a D'Amico és mtsai. (8) szerint kialakított osztályozást mutatja az 1. táblázat.

1. táblázat: Nem metasztatikus prosztatatarák prognosztikai csoportjai D'Amico és mtsai. (8) definíciója szerint

Kis kockázat	PSA <10 ng/ml és GS 6 és T1-T2a
Közepes kockázat	PSA ≥10-20 ng/ml és/vagy GS 7 és/vagy T2b
Nagy kockázat	PSA >20 ng/ml és/vagy GS 8-10 és/vagy ≥T2c-3b

PSA = prosztata specifikus antigén; GS = Gleason score

A rendelkezésre álló evidenciák alapján a nem metasztatikus prosztaták kezelési lehetőségei: a radikális prosztatatektómia, a külső sugárforrással végzett sugárkezelés (ún. külső sugárterápia, KST), a szövetközi besugárzás (ún. brachyterápia, BT), a fentiek kombinációja és válogatott esetekben az aktív követés (9,10,11). A kockázati csoporttól függően a sugárkezelést kiegészítheti a tumoros sejtekben keringő androgének hatását csökkentő hormonterápia (HT).

Az elmúlt évtizedben a prosztaták külső sugárkezelésének technikája jelentős fejlődésen ment át. A KST-vel végzett kezeléseknél alkalmazott, céltérfogat alakját követő, háromdimenziós besugárzás tervezést (3D-CRT) csaknem minden hazai sugárterápiás központban a még pontosabb inverz besugárzástervezés és intenzitásmodulált sugárkezelés („intensity modulated radiotherapy”, IMRT) váltotta fel, mely során az előírt dózisonak megfelelő izodózisfelület pontosabban követi a céltérfogat térbeli alakját, és ezáltal a céltérfogat dózislefedettsége javul, a védendő szervek dózisterhelése pedig csökken.

A precízebb besugárzástervezés pontosabb dóziskiszolgáltatást igényel. Az utóbbi években a legtöbb sugárterápiás központban a klinikai gyakorlat részévé vált az ún. képvezérelt sugárterápia („image-guided radiotherapy”, IGRT) (12,13). IGRT-nek hívjuk azt a besugárzási módszert, melynek során a kezelőhelyiségben végzett rendszeres képalkotással (vagy más technikai módszerrel) információkat szerzünk a betegbeállítás pontosságáról, ill. a daganat térbeli helyzetéről, és ezen adatok felhasználásával pontosítjuk a betegbeállítást a kezelőasztalon. A betegek külső sugárkezelése során a beállítási hibák minimalizálásával növelni lehet a dózisleadás térbeli pontosságát és csökkenteni lehet a klinikai céltérfogat körül a biztonsági zóna nagyságát, így alacsony toxicitás mellett növelhető a leadott összdózis, ami a klinikai eredmények javulásához vezet (14,15).

Az IGRT-re különböző technikai megoldásokat dolgoztak ki, melyek közül az egyik leggyakoribb módszer a besugárzófejbe („gantry”) épített megavoltos (MV), vagy arra merőlegesen elhelyezett kilovoltos (kV) kúpsugaras CT-vel (ún. „cone beam” CT, CBCT) végzett ellenőrzés (16,17).

A betegbeállítás pontossága tovább növelhető a prosztatába beültetett sugárfogó arany markerek röntgensugárzással végzett detektálásával (18). A beültetés után a markerek egymástól való elmozdulása 2 mm-nél kisebb (19,20). A beültetés ultrahang (UH)

vezérlés mellett történik, általában urológusok vagy radiológusok végzik a rektumon keresztül (21,22), a prosztatata biopsziához hasonlóan. A beavatkozás jellege miatt végbél vérzés és prosztatagyulladás vagy fertőzés fordulhat elő a beültetés után. Arany markeres IGRT-hez a gyorsítóra szerelt, a csontos struktúrákról vagy a céltérfogatba ültetett sugárfogó markerek térbeli helyzetéről vetületi információt nyújtó, elektronikus mezőellenőrzési eszközöket („electronic portal imaging device”, EPID) használjuk. A kezelés során a markerek térbeli elhelyezkedése a prosztatata helyzetére jellemző. A módszer kivitelezése egyszerű, nem igényel CBCT-t, így a régebbi típusú, hagyományos lineáris gyorsítókon is alkalmazható. A betegbeállítás pontosságának javítására további módszerek is ismertek, például alkalmaznak hasi UH-t (23-25), illetve prosztatába ültetett, kisméretű elektromágneses adóvevőket (26,27).

Számos randomizált vizsgálat igazolta, hogy a prosztatára leadott dózis növelése javítja a biokémiai és lokális daganatmentességet (28-30). A gyors technikai fejlődés a biztonságos dóziseszkaláció mellett a frakciódózis növelését is lehetővé teszi. Jelenleg a klinikai vizsgálatok többségében a biológiailag ekvivalens dózisek számolásánál prosztatadaganatokra az 1,5 Gy-es α/β értéket veszik alapul. Mivel a prosztaták α/β hányadosa a késői válaszidejű normál szövetekéhez hasonló (kb. 1,0-4,0 Gy), más daganattípusokénál kisebb (31-33), ezért a prosztaták sejtszámcsökkentése nagyobb dózisteljesítményre, illetve a rövidebb idő alatt leadott nagyobb dózissokra érzékenyebbek. Ez alapján feltételezhető, hogy a hagyományos, napi 1,8-2 Gy-s frakcionálást alkalmazó KST biológiailag effektív dóziséhez hasonló dózisu hipofrakcionálást alkalmazó kezeléssel azonos biológiai hatékonyság mellett kevesebb mellékhatás várható.

Mérsékelt hipofrakcionálás (mHF) során a napi frakciódózis 2,4-4 Gy, az összdózis 50-70 Gy. Összesen hét nagy betegszámú, randomizált vizsgálatban hasonlították össze a konvencionális frakcionálást a mHF-sal (34). A felsorolt vizsgálatokban az mHF a daganatkontroll és a késői mellékhatások vonatkozásában is egyenértékűnek bizonyult a konvencionális frakcionálással végzett kezeléssel.

Az mHF-sal végzett randomizált vizsgálatokban, kockázati csoporttól függetlenül, egy vizsgálat kivételével nem végeztek profilaktikus kismedencei sugárkezelést. A céltérfogat minden esetben maga a dűlmirigy +/- az ondóhólyagok voltak.

A profilaktikus vagy elektív kismedencei nyirokrégió besugárzása azoknál a prosztatatarakos betegeknél, ahol a mikroszkópikus medencei nyirokcsomó áttétek előfordulási esélye viszonylag nagy (Roach képlet alapján $\geq 15\%$), egyes szerzők szerint javíthatja a loko-regionális daganamentességet (35,36). Kiterjesztett limfadenektómiás vizsgálatok alapján nagy kockázatú betegeknél 17-46%-ban fordulnak elő okkult kismedencei nyirokcsomó-áttétek (37-41). Korszerű, nagy betegszámú, retrospektív vizsgálatok a kismedencei nyirokrégió elektív besugárzásával szignifikánsan jobb biokémiai kontrollt igazoltak az egyedüli prosztata +/- ondóhólyagok sugárkezelésével szemben (42-47). Jelenleg elegendő evidencia hiányában az elektív kismedencei besugárzására nincs egyöntetű nemzetközi irányelv magas kockázatú PK-ás betegeknél. Három randomizált vizsgálat nem tudott kimutatni betegség-specifikus túlélési előnyt medencei nyirokcsomók profilaktikus besugárzása esetén (48-50).

Intézetünk sugárterápiás központjában 2011. novemberében prospektív vizsgálatot indítottunk, amelynek célja a prosztatába ültetett arany markerek módszerének bevezetése prosztatatarakos betegek képvezérelt sugárkezeléséhez. Központunkban a prosztata brachyterápia során szerzett tapasztalataink alapján mi magunk végeztük a marker beültetéseket a gát bőrén keresztül, UH vezérléssel. Feltételeztük, hogy transzperineális beültetés esetén szemben a hagyományos transzrektális implantációval a fertőzés, prostatagyulladás és végbélvérzés esélye jelentősen csökkenthető.

A mérsékelt hipofrakcionálás klinikai eredményei, toxicitása a hagyományos frakcionáláséval hasonlóak, a teljes kezelési idő viszont rövidebb, ezért a mHF klinikai gyakorlatba történő hazai bevezetését tűztük ki célul. Hetven év alatti, jó általános állapotú, nagy kockázatú betegeinknél a kismedencei nyirokcsomókban az okkult áttétek előfordulási esélyét figyelembe véve célszerűnek tartottuk a kismedencei nyirokrégió elektív besugárzását. Ezért a szimultán integrált „boost”-os (SIB) technikát választottuk, a kismedencei régiót hagyományos frakcionálással kezeltük, a prosztatát és az ondóhólyagokat ugyanakkor nagyobb frakciódózissal, hipofrakcionálva. 2015. januártól prospektív vizsgálat keretében közepes és nagy kockázatú prosztatatarakos betegeknél mérsékelt hipofrakcionált külső sugárkezelést végeztünk SIB technikával.

Értékezőmben ismertetem az arany markeres képvezérlés módszerének a hazai bevezetését, a beültetés okozta mellékhatásokat és a módszer alkalmazásakor szükséges

CTV-PTV biztonsági zóna meghatározását. Bemutatom a mérsékelten hipofraktionált, SIB technikával végzett külső sugárkezelés magyarországi bevezetését, beszámolok a módszerrel kezelt első 162 betegünk eredményeiről.

2.2. A szakirodalom áttekintése

Az IGRT/IMRT éra előtt a technikai korlátok miatt a prosztatára leadott legnagyobb dózis általában 60-66 Gy volt. A sugárkezeléseket általában 2 opponáló vagy 4 nyílt mezővel (ún. box technika) végezték. Bár a sugárfogó blokkok alkalmazása növelte a konformalitást a nyílt mezőkhöz képest, a konkáv alakú céltérfogatok besugárzása során nem nyújtottak elegendő védelmet a kritikus szervek számára. A fenti dózisok alkalmazása mellett az 5 éves követés alatt minden 3. betegnél tapasztaltak relapszust (51). Az 1990-es évektől a sugárkezeléssel együtt adott HT és a prosztatatarák dóziszválasz összefüggését igazoló biológiai és klinikai tanulmányok eredményei alapján alkalmazott dózisznövelés jelentősen javította a teleterápia klinikai eredményeit (51,52,53,54).

Az egyik nagy betegszámú (n=301) prospektív, randomizált vizsgálatot, mely a dóziseszkaláció hatását tanulmányozta, Kuban és mtsai. (28) közölték 2008-ban. Ebben a tanulmányban a prosztatára és környezetére 46 Gy dózisu besugárzást adtak, majd 3D-konformális mezőszűkítéssel 70 Gy-ig, illetve 78 Gy-ig egészítették ki a dózist. A nagyobb dózist kapott karon a 8 éves biokémiai és klinikai tumormentes túlélés szignifikánsan jobb volt, mint a kisebb dózissal kezelt betegeknél (78% vs. 59%, $p=0,004$) (28). A dózis emelése a radiogén mellékhatások arányát is növelte. A késői grade ≥ 2 -es gasztrointestinális (GI), illetve urogenitális (UG) radiogén mellékhatások aránya a 78 Gy-t és a 70 Gy-t kapott csoportnál 26% és 13% ($p=0,013$), illetve 13% vs. 8% ($p=0,14$) volt.

Hasonló eredményeket közöltek Dearnaley és mtsai (55). Prospektív, randomizált tanulmányukba 843 beteget vontak be, az egyik karon 64 Gy dózissal, a másikon 74 Gy-jel kezelték a betegeket és 3D-CRT-t alkalmaztak. A tíz éves biokémiai progressziómentes túlélés a nagyobb és a kisebb dózist kapott csoportban 55% és 43% ($p=0,0003$) volt. A krónikus grade ≥ 2 GI mellékhatások előfordulása szignifikánsan nagyobb volt az emelt dózisu karon (33% vs. 24%, $p=0,005$). A krónikus grade ≥ 2 UG mellékhatásokban nem találtak szignifikáns különbséget (11% vs. 8%, $p=0,14$).

A közepes és nagy kockázatú prosztatadaganatos betegek optimális kezelése az elmúlt 20 évben a dóziseszkaláció mellett az androgén depriváció bevezetésével jelentősen átalakult. A klinikai vizsgálatok a sugárkezelés mellé adott HT hatását elemezték lokálisan kiterjedt, T2b/c (legalább 5x5 cm-es tumor) vagy T3/4M0 tumorok terápiájában. Az eredmények egyértelműen kimutatták az androgén depriváció daganatkontrollt javító hatását.

A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 86-10-es vizsgálata az RT előtt és alatt 2-2 hónapig adott teljes androgén blokádot hasonlította össze az egyedüli sugárkezeléssel (65-70 Gy a prosztatára, a kismedence dózisa 45 Gy volt) lokálisan kiterjedt tumorok kezelésében (56). A 4 hónapos neoadjuváns és konkomittáns HT az egyedüli sugárkezeléshez képest szignifikánsan javította a 8-éves lokális kontrollt (42% vs. 30%, $p=0,0016$), csökkentette a távoli áttétek kialakulásának arányát (34% vs. 45%, $p=0,004$), javította a klinikai és biokémiai relapszusmentes túlélést (33% vs. 21%, $p=0,004$ és 24% vs. 10%, $p<0,001$) is.

Bolla és mtsai. (57) prospektív, randomizált vizsgálatukban az egyedüli 70 Gy dózisú sugárterápiát a 3 éves HT-val kiegészített 70 Gy dózisú sugárkezeléssel hasonlították össze. A medián követési idő 66 hónap volt. A kombinált karon szignifikánsan javult a betegek 5-éves biokémiai tünetmentes (81% vs. 43%, $p<0,001$), klinikai relapszusmentes (78% vs. 40%, $p<0,001$) és teljes túlélése (78% vs. 62%, $p=0,001$) is. Nagy dózisok (>70 Gy) biztonságos alkalmazásához a pontos dóziskiszolgáltatás és a betegbeállítás rendszeres ellenőrzése elengedhetetlen. A kritikus szervek védelmében nagy előrelépést jelentett a nyugati országokban 2000-es évek elején, hazánkban 2008. után bevezetett inverz besugárzástervezés, amely során az előzetesen körberajzolt céltérfogat és védendő szervek térfogataiban előírjuk a dózis-térfogat feltételeket, felvesszük a mezőirányokat, majd a tervezőrendszer minden egyes mezőre optimalizálással meghatározza a dózisintenzitás-térképet. Ilyen besugárzási tervnek a lineáris gyorsítóval történő megvalósítását intenzitásmodulált sugárterápiának (IMRT) hívjuk. IMRT során több mezőből történik a besugárzás, de a mezők dózisintenzitása kétdimenziósan modulált. Az IMRT többféle technikával végezhető, melyek közül a legegyszerűbb a minden besugárzási irányból több almezővel (szegmessel) történő kezelés (ún. "step and shoot" technika). Bonyolultabb céltérfogatok besugárzásánál dinamikus IMRT-t vagy forgóíves IMRT-t ("volumetric modulated arc therapy",

VMAT, RapidArc) használunk. Az előbbinél fix mezőirányoknál sugárzás közben a sokleveles takaró lemezek („multileaf collimator”, MLC) mozognak, míg az utóbbinál folyamatos sugárzás közben még a forgóállvány ("gantry") is forog a beteg körül, ráadásul változó sebességgel és ezért a dózisintenzitás is dinamikusan változik. IMRT-s technikával szabálytalan alakú céltérfogatok is konformálisan sugározhatók be, vagyis az előírt dózishoz tartozó izodózisfelület pontosan követi a céltérfogat térbeli alakját. Ennek következménye a hagyományos besugárzási technikákhoz (pl. 3D-CRT) képest az ép szövetek és kritikus szervek nagyobb kímélete.

A nagy konformitású sugárkezelés pontos kivitelezésének feltétele azonban a képvezérlés, vagyis a céltérfogat térbeli helyzetének megfelelő gyakorisággal végzett, képalkotóval történő ellenőrzése. A gyakoriság azt jelenti, hogy a teljes kezelési ciklus alatt, protokollban rögzített módon, többször (>5) történik képalkotással az ellenőrzés. Elegendő tapasztalat, valamint megfelelő mennyiségű adat gyűjtése és kiértékelése után a különböző szervi lokalizációkra minden intézetben egyedileg számolt biztonsági zóna határozható meg.

Prosztatárakos betegek teleterápiája során az összdózis növelése pontatlan betegbeállítás esetén nagyobb rektális toxicitást eredményezhet (20,58). A prosztata helyzete a sugárterápiás frakciók között jelentősen változhat (interfrakcionális elmozdulás) a csontokhoz képest, aminek fő oka a hólyag és a végbél változó telítettsége (59, 60). Ezek az eltérések a 2 cm-t is elérhetik (59, 61). A prosztata sugárterápiás frakciók alatti elmozdulásait (intrafrakcionális elmozdulás) is több tanulmányban vizsgálták és megállapították, hogy egy kezelés során a szerv elmozdulása 5 mm-nél nagyobb is lehet (62, 63). A besugárzás pontossága növelhető a prosztata helyzetének rendszeres ellenőrzésén alapuló beállítás-korrekciónal (64).

2.3. CT alapú képvezérlés

Az IGRT-hez egyik leggyakrabban használt eszköz a lineáris gyorsítóra szerelt CT ("cone beam" CT, CBCT). A CBCT abban különbözik a keskenyszeletes spirál CT-től, hogy a sugárnyaláb longitudinális irányban nincsen kollimálva, hanem a képalkotás széttartó (kúpsugaras) sugárzással történik a sugárforrásnak a beteg körüli forgatásával, miközben a kezelőasztal nem mozog. A betegen áthaladó sugárzás egy síkdetektorra esik, ami folyamatosan gyűjti a jeleket, majd azok feldolgozása után történik a

transzverzális szeletek számítógépes rekonstrukciója. Mivel CBCT-nél egy időben nagy térfogatról gyűjtünk adatot, a képminőséget jelentősen rontja a detektor egy-egy elemére eső szórt sugárzás. A CBCT működhet kilovoltos (kV) és megavoltos (MV) sugárforrással is (17,65,66). Előbbi előnye, hogy jobb a lágyszövetek (prosztatát is beleértve) kontrasztossága, ami jelentősen javítja a kép minőségét. A MV-os CBCT előnye, hogy a gyorsítóra nem kell sem külön sugárforrást, sem külön detektort felszerelni, hanem a kezelésre használt sugárforrás és elektronikus mezőellenőrzési eszköz (EPID) használható a beteg beállításának az ellenőrzésére (66,67).

Zhou és mtsai. (68) kezelés előtt végzett MV-os CBCT alapú képvezérléssel a szükséges klinikai céltérfogat ("clinical target volume", CTV) és tervezési céltérfogat ("planning target volume", PTV) közötti biztonsági zónát 7,4 mm, 6,6 mm és 5,4 mm-ben határozták meg a laterális (LAT), longitudinális (LONG) és vertikális (VERT) irányokban.

Egy másik munkacsoport mérései alapján kV-os CBCT-vel végzett IGRT-hez a következő biztonsági margókat javasolták: LAT: 7,3 mm, LONG: 7 mm, VERT: 9 mm (69). A szakirodalomban közölt értékek alapján látszik, hogy bár az eredmények hasonlóak, a margó nagysága változó, ezért a megfelelő CTV-PTV biztonsági zónát egy adott osztályon célszerű saját mérések alapján meghatározni.

Intézetünkben 2009. óta végzünk MV-os CBCT alapú IGRT-t. Az első 281 kismencedei besugárzást követően kiértékeljük az összegyűjtött adatokat és meghatároztuk a CTV-PTV biztonsági zóna nagyságát, amely a laterális, longitudinális és vertikális irányokban is 8 mm lett (70).

Egy másik közleményünkben a sínen mozgó kV-os keskenyszeletes CT ("CT-on-rails") alkalmazását is vizsgáltuk proszatabesugárzáskor (71). A tervezési és a kezelés előtt készült CT-k automatikus összeillesztése mellett elvégeztük a manuális összeillesztést is a prosztatára. A mért adataink alapján lágyszövetekre történő manuális illesztéseknél laterálisan 9 mm-es, longitudinálisan 7 mm-es, vertikálisan 9 mm-es CTV-PTV kiterjesztést kell használni.

2.4. Arany marker alapú képvezérlés

A betegbeállítás pontosítására alkalmazott korszerű módszerek közé tartozik a rektális UH-vezérléssel a dűlmirigybe beültethető szövetbarát fém markerek alkalmazása. Az

arany markerek használatával szerzett tapasztalatokról elsőként Crook és mtsai. (72) számoltak be 1995-ben. Ezt követően robbanásszerűen terjedt el használatuk a prosztatatarák külső sugárterápiájában, és az utóbbi években már számtalan tanulmányban hivatkoznak az arany markeres IGRT-re. Legfőbb előnyük, hogy a markerek egyszerű röntgenfelvétellel és CT-vel is könnyen detektálhatóak. Az aranybevonatú markerek segítségével a sugárterápia előtt végzett céltérfogat-lokalizációval és betegbeállítás ellenőrzéssel, majd javítással pontosabb sugárkezelés végezhető, ami lehetővé teszi a CTV-PTV biztonsági margó csökkentését. A beültetés történhet a végbélen (transzrektálisan) vagy a gát bőrén (transzperineálisan) keresztül. Az előbbit több kórházban előnyben részesítik, mivel a beültetést radiológus vagy urológus végzi, és a transzrektális megközelítés nagyon hasonlít az UH-vezérelt prosztatata biopsziához. Ennek azonban több hátránya lehet. A radiológus és urológus kollégákkal való együttműködés segítőkészségüktől függetlenül logisztikailag bonyolultabbá teszi a kezelést a sugárterapeuta és a beteg szempontjából is. A prosztatata végbélen keresztül történő megszúrása gondos beöntés hiányában, néha még azzal együtt is növeli a fertőzés lehetőségét. A szakirodalomban közölt, leginkább retrospektív adatok alapján, az uro-szepszis, illetve alsó húgyúti fertőzések előfordulási aránya 0,4-7,7% (58,73-76.). Az összes tanulmányban használtak profilaktikus antibiotikumot a beültetések előtt. A fertőzések legfontosabb rizikófaktorának a székletben lévő fluoroquinolon rezisztens baktériumtörzseket tartják (77-78). A profilaxisban használt széles spektrumú antibiotikumok további rezisztencia kialakulásának veszélyével járhatnak. Továbbá, tamponálási nehézségek miatt végbélvérzés is előfordulhat.

Azokban az esetekben, amikor maga a sugárterapeuta végzi a beültetést, a beavatkozás miatt nincs szükség egyeztetésre más szakmákkal, így a munkafolyamat gyorsasága növelhető. Transzperineális beültetés esetén a gát bőre a beavatkozás előtt fertőtleníthető, ezzel csökkentve a fertőzés veszélyét. Mivel a rektum fala intakt marad az arany markerek beültetése során, végbélvérzés lehetősége nem áll fenn. Intézetünkben 2001. óta végzünk rutinszerűen prosztatata brachyterápiát, mely során egy tűvezető sablon segítségével a gáton keresztül szúrjuk be a tűket a beteg dűlmirigyébe. A transzperineális implantáció teoretikus előnyeit szem előtt tartva, a brachyterápiával szerzett tapasztalatainkra támaszkodva a gáton keresztüli szúrást választottuk, és prospektíven gyűjtöttük az adatokat az esetleges peri- és posztoperatív

szövődményekről. A beültetéssel kapcsolatos mellékhatások leírása fontos, mivel a prosztatatarák kezelésében használt képezérlés másik alternatívája a CBCT alapú IGRT nem invazív módszer. Tudomásunk szerint, az irodalomban a mi tanulmányunk az első nagy betegszámú, prospektív vizsgálat, mely feldolgozza a betegek által közölt, az arany marker beültetés okozta mellékhatásokat és szövődményeket. Eredményeinket 300 beteg arany marker beültetését követően magyar és angol nyelven is közzeltük (79,80).

2.5. Mérsékelt hipofrakcionált, szimultán integrált „boost”-al (SIB) végzett, képezérelt, intenzitásmodulált külső sugárkezelés

Külső sugárkezelés alkalmazásakor konvencionális frakcionálásnál a biológiailag hatásos dózis növelhető a frakciószám növelésével (37-40 x 1,8-2Gy) vagy hipofrakcionálással (HF), kevesebbszer adott nagyobb frakciódózissal. Az alkalmazott napi frakciódózistól függően megkülönböztetünk mérsékelt és extrém HF-t. Mérsékelt HF (mHF) során a napi dózis 2,4-4 Gy, a prosztatára leadott dózis 50-70 Gy, a kezelés időtartama 4-6 hét. A prosztatatarák külső sugárkezelésében az mHF mellett alkalmazható másik hipofrakcionálási módszer az extrém HF (eHF), melyet leginkább a kis és közepes kockázatú, ritkábban nagy kockázatú betegeknél alkalmaznak. Az eHF során naponta, másnaponta vagy hetente 6-10 Gy napi dózissal, nagy pontosságú, 35-50 Gy összdózissal sztereotaxiás sugárkezelést ("Stereotactic Body Radiation Therapy", SBRT) végzünk. Az eHF végezhető hagyományos lineáris gyorsítóval (úgynevezett „gantry” alapú) vagy robotkaros lineáris gyorsítóval (81). Az SBRT során nagy pontosságú, nagy frakciódózissal sugárkezelést adunk néhány frakcióban, koplánáris vagy non-koplánáris mezőkkel. Fontos jellemzője a nagy dózisesés a tumorszövet körül, ami csökkenti a védendő szervek dózisterhelését. Intézetünkben prosztatatarákos betegeknél 2018. januárjában került bevezetésre a robotkaros SBRT.

A dóziseszkáláció másik módszere a szövetszövetközi brachyterápia (BT) alkalmazása. A sugárforrás dózisteljesítménye alapján a BT lehet nagy dózisteljesítményű ("high dose rate", HDR) vagy kis dózisteljesítményű ("low dose rate", LDR). Az LDR BT-t általában egyedüli kezelésként használjuk szervre lokalizált, kis- és közepes kockázatú betegség esetén. Az LDR BT-hoz leggyakrabban használt sugárforrások az alacsony aktivitással rendelkező jód-125 és palládium-103 izotópok (82). Ezeket a fémtokba zárt

sugárforrásokat ültetik véglegesen a prosztatába, a terápiás dózis leadása hónapokig-évekig eltart, az izotóp felezési idejétől függően. Az esetek zömében a HDR BT-t a külső sugárkezelés kiegészítéseként használjuk. 50-60 Gy teleterápia után 1-2 x 10 Gy brachyterápiás "boost" adható. Utóbbi években a nyugati országokhoz hasonlóan intézetünkben is bevezettük a HDR BT monoterápiát kis és közepes kockázatú betegek definitív kezeléseiként. Az ilyen „ultra-hipofrakcionált” sugárkezelés során egy ülésben 19-21 Gy-t adunk (83).

A hagyományos frakcionálással végzett külső sugárkezelés kiegészítése történhet részecskebesugárzással is (84).

2.5.1. Sugárbiológiai szempontok

A hipofrakcionálás alkalmazásának sugárbiológiai alapja, hogy a prosztatatarákok döntő többségét kitevő adenokarcinóma alfa/béta (α/β) hányadosa a késői válaszüdejű normál szövetekéhez hasonló (kb. 1,0-4,0 Gy), más daganattípusokénál kisebb (31-33). Ebből az következik, hogy a prosztata daganatsejtek a nagyobb dózisteljesítményre, illetve a rövidebb idő alatt leadott nagyobb dózisosokra érzékenyebbek, így feltételezhető, hogy a hagyományos, napi 1,8-2 Gy-s frakcionálást alkalmazó külső besugárzás biológiailag effektív dózisához hasonló dóziséjú hipofrakcionálási sémákkal azonos biológiai hatékonyság mellett kevesebb mellékhatás várható.

Elsőként Brenner és Hall (31) vetette fel, hogy a prosztatadaganatok α/β hányadosa kisebb a legtöbb daganaténál. Tanulmányukban 367 beteg sugárkezelését elemezték. A napi 1,8-2 Gy-s frakciókkal 70 Gy összdózissal végzett külső sugárkezelés, illetve 145 Gy összdóziséjú I-125 LDR-BT azonos hosszú távú biokémiai kontrollja alapján az α/β hányados értékét 1,5 Gy-ben állapították meg. Egy svéd munkacsoport (33) 14168 prosztatatumoros beteg külső besugárzásának vizsgálata alapján (2838 beteg kapott hipofrakcionált besugárzást) az α/β hányadost 1,0-1,7 Gy-nek találta és a hipofrakcionált protokollokat megalapozottnak véleményezte. Wang és Li (85,86) a daganatsejtek korai repopulációját is figyelembe véve az α/β hányadost 3-4 Gy körülre becsülte. Jelenleg a klinikai vizsgálatok többségében a biológiailag ekvivalens dózisos számolásánál a prosztatadaganatokra az $\alpha/\beta = 1,5$ Gy értéket veszik alapul.

2.5.2. Mérsékelt hipofrakcionálás összehasonlítása a konvencionális külső sugárkezeléssel

Az 1990-es években – Brenner (31) tanulmánya előtt – 2 nagy betegszámú prospektív randomizált vizsgálat eredményeit közölték.

Egy kanadai munkacsoport 938 beteget randomizált 1995-1998 között (87). Az ún. non-inferioritás vizsgálat egyik karján konvencionálisan 66 Gy-t adtak 33 frakcióban 6,5 hét alatt, a másik karján hipofrakcionáltan 52,5 Gy-t 20 frakcióban, 4 hét alatt. A betegek HT-t nem kaptak. 5,7 éves medián követés után a biokémiai és klinikai relapszus aránya a konvencionális, illetve hipofrakcionált karon 53%, illetve 60% volt. Az abszolút különbség 7% (95% CI, 0.99–1.41) volt a konvencionális frakcionálás (KF) javára, így a szerzők nem tudták kizárni a lehetőséget, hogy a mHF alulmarad a KF-sal szemben. A késői mellékhatások aránya 3% volt mindkét karon.

A másik tanulmányhoz a betegek beválasztása 1996 és 2003 között történt Ausztráliában, összesen 217 beteget vontak be (88). Az mHF karon 55 Gy/20 frakció sémát használtak, a KF-t alkalmazó karon 64 Gy-t adtak 32 frakcióban. A betegek 72%-át 2D-s besugárzástervezés alapján kezelték, és csak 28%-nál használtak 3D-CRT-t. Kockázati csoportokat nem állítottak fel. A biokémiai relapszusmentesség nagyobb volt az mHF karon (53% vs. 34%, $p=0,05$). A késői mellékhatások tekintetében szignifikáns különbséget nem találtak.

Bár mindkét vizsgálatban a napjainkban alkalmazottnál kisebb, mai tudásunk szerint elégtelen dózisokat alkalmaztak, világossá vált, hogy a KF és mHF között késői mellékhatások szempontjából nincs különbség. A prosztatarák sugárbiológiai tulajdonságait figyelembe véve, ha a konvencionális dózisonál nagyobb dózist használunk mHF-fel, jobb lokális daganatkontroll várható hasonló mellékhatások mellett. Ennek fényében tervezték meg a 4 randomizált, ún. „superiority” vizsgálatot (89-93). A vizsgálatokkal a szerzők az mHF fölényét szerették volna igazolni a KF-fel szemben a daganatkontroll és a mellékhatások tekintetében. A vizsgálatok fontosabb tulajdonságait és eredményeit a 2. táblázatban foglaltam össze.

2. táblázat: Randomizált mérsékelt hipofrakcionált „superiority” vizsgálatok jellemzői és eredményei.

Vizsgálat	Betegszám	HT (%)	Medián követési idő (év)	Frakcionálási séma	5-éves BRMT (%)	Késői mellékhatások
Regina Elena (90)	168	100	9	80Gy/40fr vs. 62Gy/20fr	92 vs. 96 (NS)	NS
Fox Chase (91)	303	45	5,7	76Gy/38fr vs. 70,2Gy/26fr	92 vs. 96 (NS)	NS
MD Anderson (92)	206	24	8,4	75,6Gy/42fr vs. 72Gy/30fr	85 vs. 81 (NS)	NS
HYPRO (89,93)	820	68	5	78Gy/39fr vs. 64,6Gy/19fr	77 vs. 81 (NS)	NS

HT = hormonterápia, BRMT = biokémiai relapszusmentes túlélés, fr = frakció, NS = nem szignifikáns ($p > 0,05$).

A „superiority” vizsgálatok eredményeiből a viszonylag alacsony betegszám, illetve a nem egységesen alkalmazott sugárdózisok és HT miatt általános következtetések nehezen vonhatók le. Közel 1500 beteg kezelését követően nem sikerült kimutatni szignifikáns különbséget sem a daganatkontroll sem a késői mellékhatások szempontjából a két frakcionálási séma között. Az mHF „superiority” jellege a KF-hoz képest így nem volt igazolható.

A következő 3 prospektív, randomizált vizsgálatban használt hipotézis szerint a HF nem rosszabb a KF-nél az onkológiai hatékonyságban és a késői mellékhatások arányában (ún. non-inferioritás vizsgálat) (94-97). Ezt a hipotézist összesen 5000 beteg bevonásával próbálták bizonyítani.

A tanulmányok részleteit a 3. táblázatban foglaltam össze.

3. táblázat: Randomizált, mérsékelt hipofrakcionált „non-inferiority” vizsgálatok jellemzői és eredményei.

Vizsgálat	Betegszám	HT (%)	Medián követési idő (év)	Frakcionálási séma	5-évesBRMT (%)	Késői mellékhatások
NRG Oncology (94)	1092	0	9	73,8Gy/41fr vs. 70Gy/28fr	85 vs. 86 (NI)	NS
CHHiP (95-96)	3216	>95	5,2	74Gy/37fr vs. 60Gy/20fr	88 vs. 90 (NI)	NS
PROFIT (97)	1206	<5	6	78Gy/39fr vs. 60Gy/20fr	79 vs. 79 (NI)	NS

HT = hormonterápia, BRMT = biokémiai relapszusmentes túlélés, fr = frakció, NI = non-inferior, NS = nem szignifikáns ($p>0,05$).

A non-inferioritás vizsgálatokban sem a frakcionálási séma sem a HT nem egységes, de általános következtetések levonhatók. Egyrészt ezek az mHF sémák (4-5 hetes kezelések, napi 2,5-3 Gy frakciók) a biokémiai kontrollt tekintve nem rosszabbak, mint a 8-9 hétig tartó KF. Másrészt a késői GI és UG mellékhatások előfordulásában nincs szignifikáns különbség a két frakcionálás között. Tehát a non-inferioritás vizsgálatok alapján a mHF nem rosszabb, mint a KF, ami a klinikai rutin gyakorlat megváltozását jelentette az mHF irányába.

A felsorolt randomizált vizsgálatok között magas kockázatú daganatok esetén csak a „Fox Chase” Rákközpontban (91) végeztek kismedencei nyirokrégió besugárzást.

2.5.3. Kismedencei nyirokrégiók profilaktikus besugárzása nagy kockázatú betegség esetén.

Bár a definitív célú sugárkezeléssel kiváló hosszú távú eredmények érhetőek el (98,99), magas kockázat esetén az eredményességét ronthatják a sugármezőn kívül eső okkult nyirokcsomó-áttétek (100). A kolin- és prosztataspecifikus membrán antigén (PSMA) PET-CT elérhetővé válása ellenére a műtéti limfadenektómia még mindig a nyirokcsomó staging legérzékenyebb módszere. Egy korszerű összefoglaló közlemény alapján, kiterjesztett limfadenektómia után a magas kockázatú prosztatarákos betegeknél a kismedencei nyirokcsomók daganatos érintettsége 30-40% körüli (38). Rektum-, nőgyógyászati- és fej-nyaki daganatok esetén a regionális nyirokcsomók áttétjének ilyen mértékű valószínűsége abszolút indikációt jelentene a nyirokrégiók elektív besugárzására (101-103).

Nagy kockázatú prosztatarákos betegeknél a teljes kismedence elektív besugárzásával a loco-regionális kontroll javítható, de a módszer hasznossága a mai napig vita tárgyát képezi. Két, nagy betegszámú prospektív, randomizált vizsgálat a kismedencei besugárzás és egyedüli prosztatabesugárzás összehasonlítását követően nem igazolta az elektív kismedencei sugárkezelés előnyét (50,104). Megjegyzendő, hogy mindkét tanulmányba sok kis kockázatú beteget vontak be, akiknél a kismedencei nyirokcsomó áttétek előfordulási esélye igen alacsony volt, illetve a megfelelőnél kisebb nagyságú kismedencei mezőket és prosztata dózisokat használtak.

A prospektív vizsgálatok sokszor kis betegszámmal és heterogén betegcsoportok bevonásával történtek (105). Az új technikákkal végzett, korszerű prospektív

tanulmányok egyre több olyan eredményt közölnek, melyek a kismedencei besugárzás előnyét mutatták (105). Az IMRT és az IGRT alkalmazása lehetővé tette a pontosabb dóziskiszolgáltatást a nagyobb céltérfogatokra is, biztosítva ezzel a jobb lokális kontrollt és a kevesebb mellékhatást (106,107). Ennek fényében több szerzőben felmerült a kismedencei nyirokrégió-besugárzás szükségességének újragondolása.

Munkacsoportunk is hasznosnak tartotta a >10 év várható életkilátású, nagy kockázatú betegeknél a prosztatata és ondóhólyagok hipofrakcionálása mellett a profilaktikus kismedencei sugárkezelést. Intézetünkben 2015. óta alkalmazzuk a mérsékelt hipofrakcionált, szimultán integrált „boost”-tal végzett, képvezérelt, intenzitásmodulált külső sugárkezelést, +/- kismedencei nyirokrégió elektív irradiációját. Az első 162 beteg 3-éves klinikai eredményeit és mellékhatásait közöltük (108).

2.5.4. SIB technikával végzett hipofrakcionálási sémák és indikációi

Az elsők között egy kanadai munkacsoport volt, akik SIB technikát használtak a prosztatata mHF-hoz a kismedencei besugárzás mellett (109). 2004-től a magas kockázatú betegeiknél (n=66) 45 Gy dózisú kismedencei besugárzást végeztek napi 1,8 Gy-s frakciókkal és 3D-CRT technikával. Párhuzamosan IMRT-s SIB-et adtak a prosztatára, 67,5 Gy-ig. A prosztatata napi dózisa 2,7 Gy volt. 2008-as publikációjukban csak az akut mellékhatásokat közölték, grade 3 GI mellékhatást csak 1 esetben tapasztaltak. Ezt követően, a mHF-t támogató randomizált vizsgálatokkal párhuzamosan egyre több tanulmány jelent meg, ahol a kismedencei irradiációt is elvégezték a prosztatata hipofrakcionálása mellett. A legfontosabb nagyobb betegszámú, viszonylag hosszú követési idővel rendelkező vizsgálatok jellemzőit, ahol SIB technikával végezték a mHF-t a 4. táblázatban foglaltam össze.

4. táblázat: Gyakoribb frakcionálási sémák szimultán integrált „boost”-tal végzett kismedencei besugárzásoknál.

Szerző	Betegszám	Összdózis/frakció dózis (Gy)	Kezelések száma
McCammon, 2008 (110)	30	medence: 50,4/1,8 prosztata: 70/2,5	28
Engels, 2009 (111)	28	medence: 54/1,8 prosztata: 70,5/2,35	30
Adkison, 2010 (112)	53	medence: 56/2 prosztata: 70/2,5	28
Alongi, 2012 (113)	70	medence: 51,8/1,85 prosztata: 74,2/2,65	28
Pollack, 2013 (91)	303	medence: 50/1,92 prosztata: 70,2/2,7	26
Di Muzio, 2016 (114)	211	medence: 51,8/1,85 prosztata: 74,2/2,65	28
Franzese, 2017 (115)	90	medence: 51,8/1,8 ondóhólyagok: 65,5/2,34 prosztata: 74,2/2,65	28
Chang, 2017 (116)	55	medence: 50,4/1,68 ondóhólyagok: 54/1,8 prosztata: 72/2,4	30
Magli, 2017 (117)	41	medence: 50/2 ondóhólyagok: 56,25/2,25 prosztata: 67,5/2,7	25
Jelen vizsgálat (108)	162	medence: 50,4/1,8 ondóhólyagok: 57,4/2,05 prosztata: 70/2,5	28

Összegezve, a SIB-es mHF-nak a prosztatatarák sugárbiológiai sajátosságain alapuló előnyein túl egyéb kedvező tulajdonsága is van. Az okkult medencei nyirokcsomóáttétek szempontjából magas rizikóval rendelkező betegeknél is el lehet végezni a kismedencei nyirokrégió besugárzását a prosztata hipofrakcionálása mellett. A teljes kezelési időt 9 hétről (hagyományos frakcionálás 78Gy/2Gy) 5,5-6 hétre lehet csökkenteni, ami a túlterhelt sugárterápiás osztályoknak, illetve a távolabbi településekből bejáró betegeknek kedvez.

Az mHF-es, SIB-es technikával végzett külső sugárkezelést minden olyan prosztatatarákos betegnél lehet alkalmazni, ahol egynél több céltérfogatot látunk el. A prognosztikai faktorok alapján felállított kockázati csoportok szerinti sugárterápiás dózisokat és céltérfogatókat, melyeket intézetünkben használunk, az 5. táblázatban részletezem.

5. táblázat: Prostatárákos betegek kockázati csoport szerinti sugárterápiás protokollja az Országos Onkológiai Intézet Sugárterápiás Központjában. Táblázat folytatása a következő oldalon.

Kockázati csoport	Kismedence	Prostata + ondóhólyagok	Prostata	Kezelési idő	Hormonterápia
Kis + válogatott közepes	-	-	74-78 Gy/2 Gy KST	7-7,5 hét	-
	-	-	145 Gy LDR BT	2-3 nap	-
	-	-	1 x 21 Gy HDR BT	2-3 nap	-
	-	-	5 x 8 Gy SBRT	10 nap	-
Közepes	-	60 Gy/2Gy	78 Gy / 2 Gy KST	8 hét	3-6 hónap neoadjuváns, konkomittáns
	-	60 Gy/2Gy	1x10 Gy HDR-BT	6 hét + 2-3 nap	
	-	50 Gy / 2 Gy	2x10 Gy HDR-BT	5 hét + 2x2-3 nap	
	-	57,4 Gy/ 2,05 Gy	70 Gy / 2,5 Gy SIB	5,5 hét	
	-	5 x 6,5 Gy	5 x 8 Gy SBRT	10 nap	

Kockázati csoport	Kismedence	Prosztata + ondóhólyagok	Prosztata	Kezelési idő	Hormonterápia
Nagy	44 Gy / 2Gy	60 Gy / 2 Gy	78 Gy KST	8 hét	3-6 hónap neoadjuváns + 2-3 év adjuváns
	44 Gy / 2Gy	60 Gy / 2 Gy	1x10 Gy HDR-BT	6 hét + 2-3 nap	
	44 Gy / 2Gy	50 Gy / 2 Gy	2x10 Gy HDR-BT	5 hét + 2x2-3 nap	
	50,4 Gy / 1,8 Gy	57,4 Gy / 2,05 Gy	70 Gy / 2,5 Gy SIB	5,5 hét	

HDR-BT = „high dose rate” brachyterápia, nagy dózisteljesítményű brachyterápia, LDR-BT = „low dose rate” brachyterápia, kis dózisteljesítményű brachyterápia, KST = külső sugárterápia, SBRT = „stereotactic body radiation therapy”, sztereotaxiás sugárkezelés, SIB = szimultán integrált “boost”

3. Célkitűzések

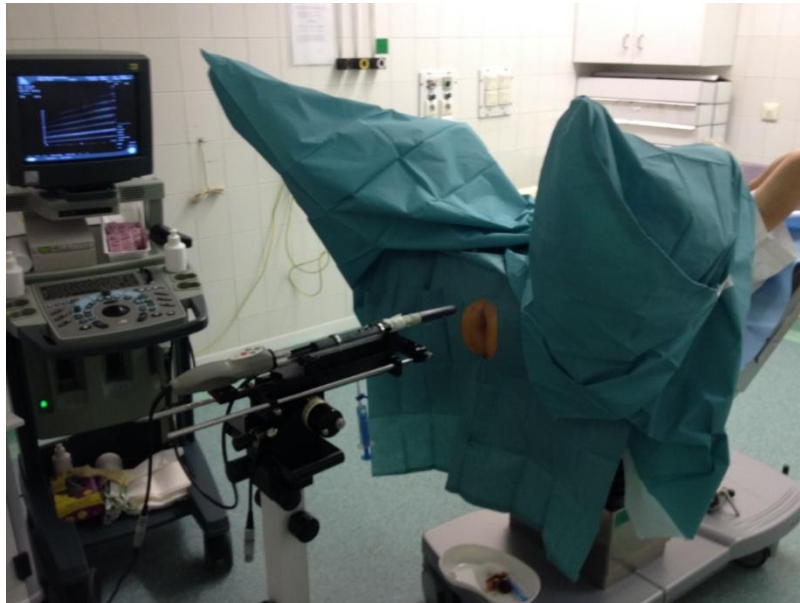
Tudományos munkám során az alábbi célokat tűztem ki:

1. Az arany markerbeültetés módszerének bevezetése, és a beavatkozás okozta mellékhatások, illetve peri- és posztoperatív szövődmények felmérése prosztatarákos betegeknél.
2. Arany markerek alkalmazásán alapuló képvezérelt sugárterápia (IGRT) bevezetése és a CTV-PTV biztonsági zóna meghatározása prosztatabesugárzásoknál.
3. A szimultán integrált boost-os (SIB) mérsékelt hipofrakcionálás módszerének bevezetése prosztatarákos betegek IMRT/IGRT-s külső sugárkezelése során.
4. Az első 162 SIB-es beteg 30 hónapos klinikai eredményeinek értékelése és az akut és késői mellékhatások bemutatása.

4. Módszerek

4.1. Arany markerek beültetése

Minden beteg részletes szóbeli és írásbeli tájékoztatást kapott a módszer menetéről, előnyeiről és várható szövődményeiről. A beültetés előtt a betegek beleegyező nyilatkozatot írtak alá a vizsgálatban való önkéntes részvételükről. Prospektív vizsgálatunkat intézetünk Etikai Bizottsága jóváhagyta. A beültetésre jelölt prosztataadaganatos betegeknél a beültetés napján kőmetsző helyzetben rektális UH vizsgálatot végeztünk (1. ábra).



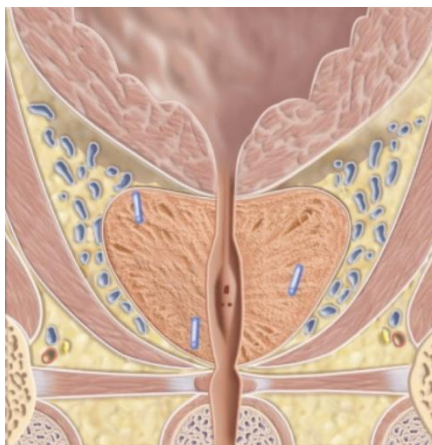
1. ábra: A beteg fektetése az arany markerek beültetése előtt.

Minden páciens a beavatkozás előtt fél órával 100 mg tramadol és 5 mg metoclopramidot kapott intramuscularisan. Az implantációt steril körülmények között végeztük, a gáttájékot Betadinnal gondosan fertőtlenítettük és a beültetés környezetét izoláltuk. A gáttájékot lidocainnal érzéstelenítettük, először a subcutan részt, majd a mélyebb szöveteket. A rektumba UH detektort helyeztünk, majd rektális UH vezérlettel a brachyterápiában használt tűkkel 3 arannyal bevont sugárfogó markert (Best Medical International, Springfield USA. 1,0 mm x 3,0 mm) ültettünk be a prosztatába transzperineálisan (2. ábra).



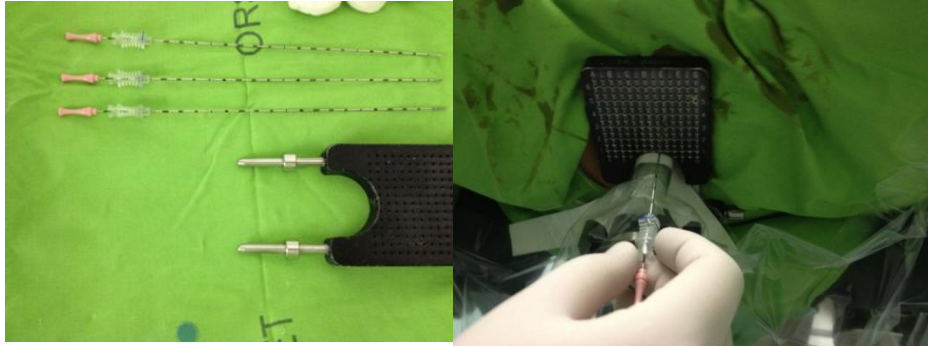
2 ábra: Egy arany marker képe

Az első markert a bázis jobb felső oldalára, a másodikat az apexbe, a harmadikat a bal lebeny középrészébe helyeztük el (3. ábra).



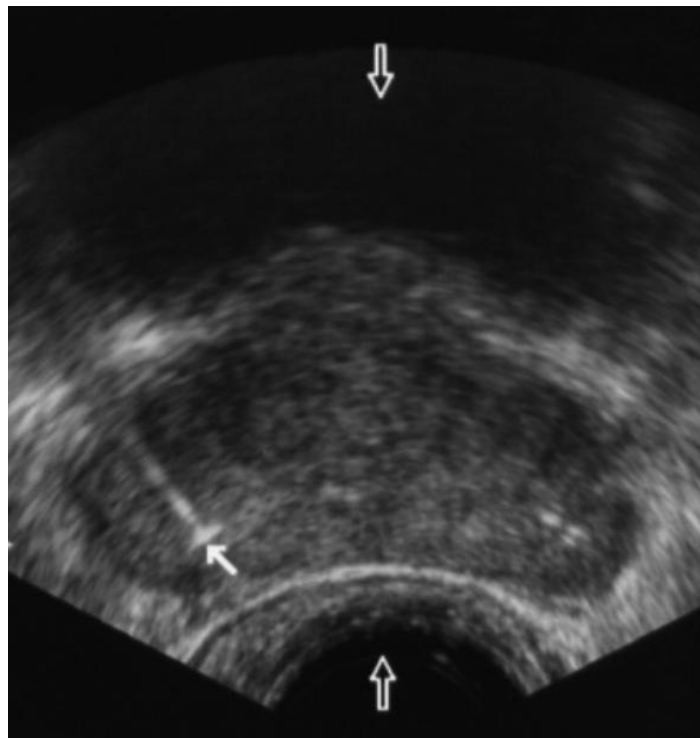
3. ábra: A beültetett arany markerek kívánatos helyzete a prosztatában, sematikus ábrán szemléltetve.

A szúráshoz brachyterápiás tűvezető sablont használtunk (4. ábra).

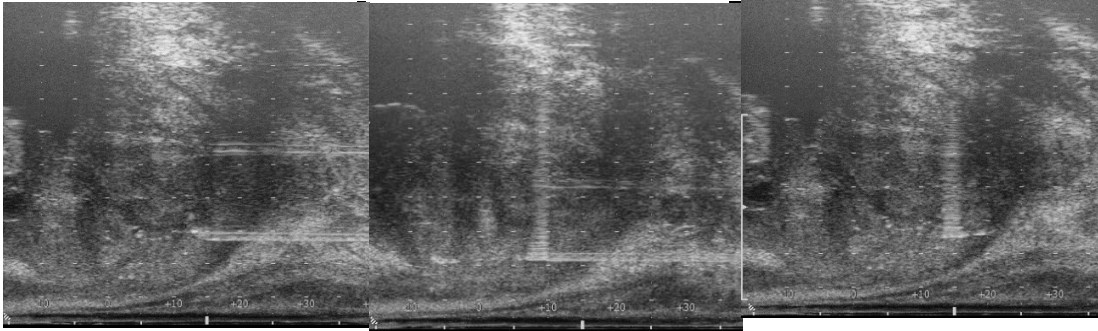


4. ábra: Bal oldalon a markerbeültetéshez alkalmazott brachyterápiás tűk és tűvezető sablon, jobb oldalon beültetés pillanata.

A marker és a tűk helyzetét végig valós idejű, UH képalkotással ellenőriztük transzverzális és longitudinális irányban (5-6. ábra).

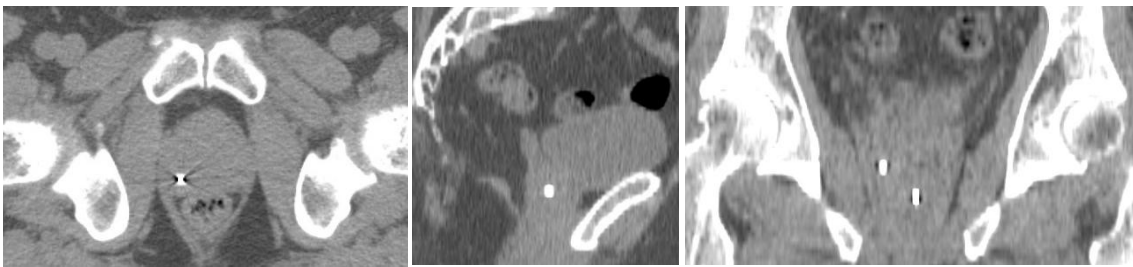


5. ábra: A hólyag (felső nyíl), a jobb oldalra a prosztatába ültetett egyik arany marker (bal oldali nyíl) és a rektum (alsó nyíl) ultrahangos képe transzverzális UH síkon.



6. ábra: Arany marker beültetésének folyamata longitudinális síkon. Bal oldalon az arany markert tartalmazó tű beszúrása, középen a marker beültetése, jobb oldalon a marker helyzete a prosztata apexében a tű kihúzását követően.

A tűk kivétele után a szűrési pontokat 2-3 percig tamponáltuk. Besugárzástervezéshez a topometriás (tervezési) CT-t 7-10 nappal a beavatkozás után készítettük (7. ábra).



7. ábra: Arany marker képe a tervezési CT-n, axiális (bal), transzverzális (közép) és koronális (jobb) síkon.

A beavatkozás után kb. egy héttel, a tervezési CT készítésének a napján, a betegek egy általunk összeállított kérdőívet töltöttek ki. A kérdőívben részletesen kitértünk a beültetés után várható szövődményekre és panaszokra: fájdalom a beavatkozás alatt és után, dysuriás panaszok, vizelet gyakoriság, nocturia, rectalis vérzés, hematuria, hematospermia, láz. A beavatkozás okozta fájdalmat a betegek egy 10-es skálán értékelték, ahol az 1-es fájdalom az igen enyhe, a 10-es a szinte elviselhetetlen fájdalmat jelentette. Kérdéssel vizsgáltuk, hogy kellett-e használni fájdalomcsillapítót a beültetés után és végül a betegek a prosztata biopszia során érzett fájdalmat összehasonlították az arany marker beültetés során érzett fájdalommal. A kérdőív kérdéseit és a lehetséges válaszokat az 6. táblázat mutatja.

6. táblázat: A betegek által egy héttel a beültetés után kitöltött kérdőív.

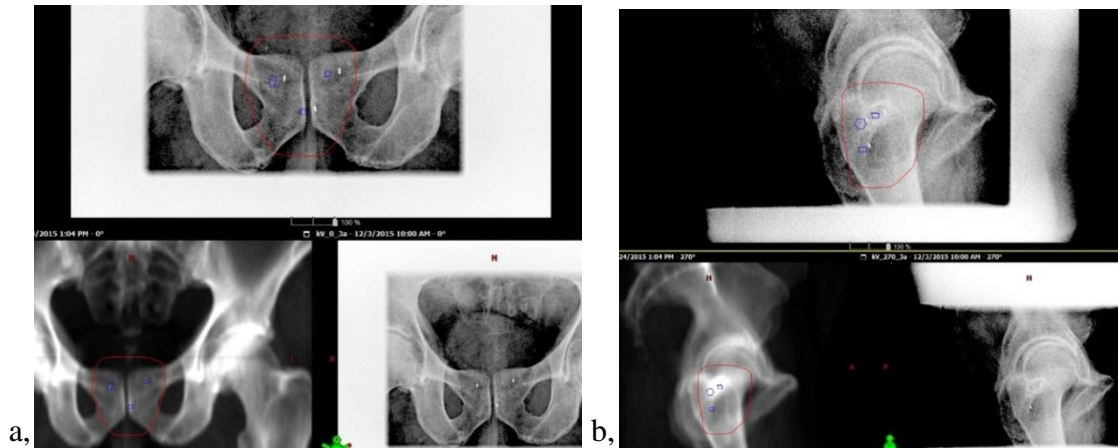
Vizelés	A beültetés után tapasztalt-e nehéz vizelést?	Igen: Nem:
	Éjjel hányszor volt vizelete?	Beültetés előtt: Beültetés után:
Fájdalom	A beültetés során mekkora fájdalmat tapasztalt egy 10-es skálán, ahol az egyes fájdalom az igen enyhe, a 10-es a szinte elviselhetetlen fájdalmat jelenti?	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10
	Hány napig tartott a fájdalom? napig.
	Kellett-e használni fájdalomcsillapítót?	Igen: Nem:
	A biopsziával összehasonlítva az arany marker beültetés	kevésbé – ugyanúgy – jobban fájt
Vérzés	A beültetés után tapasztalt-e vért a székletében? Ha igen, hány napig tartott?	Igen: Nem: napig.
	A beültetés után tapasztalt-e vért a vizeletében? Ha igen, hány napig tartott?	Igen: Nem: napig.
	A beültetés után tapasztalt-e vért az ondójában? Ha igen, hány napig tartott?	Igen: Nem: napig.
Gyulladás	A beavatkozást követően volt-e láza, hőemelkedése, végbéltáji fájdalma? Ha igen, hány napig tartott?	Igen: Nem: napig.
	Kellett-e használni antibiotikumot?	Igen: Nem:

4.2. CTV-PTV biztonsági zóna

A CTV-PTV biztonsági zóna meghatározásához az első 34 arany markerrel jelölt prosztatarákos beteg adatait használtuk. Mindegyik esetben definitív célú, egyedüli külső besugárzást végeztünk. A céltérfogatokat a D'Amico-féle (118) kockázati csoportok szerint határoztuk meg, a központunkban használt protokoll alapján (5. táblázat).

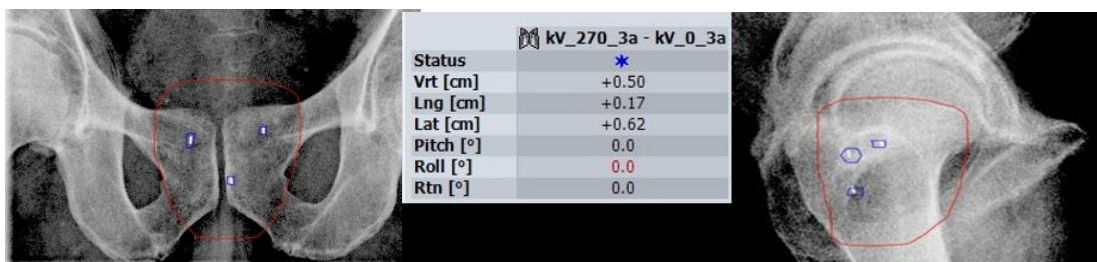
A klinikai (CTV) és tervezési céltérfogatok (PTV) meghatározása után elkészítettük a besugárzási tervet. A betegbeállításhoz a betegek bőrére 4 jelet tetováltunk, amelyeket a tervezési CT elkészítése során fém markerekkel jelöltünk meg. Besugárzástervezéskor a jelölések alapján határoztuk meg az ún. referenciapontot a betegben. A kezelés előtt az oldal és hosszirányú fali lézerefényekkel a betegre tetovált referencia bőrpontokra álltunk rá. A besugárzási terv alapján a referenciapont és a besugárzási középpont (izocentrum) x, y és z irányú eltérése szerint az asztalt úgy mozgattuk el, hogy a lézerefények az izocentrumra mutattak.

A tervezési CT alapján szoftveresen digitálisan rekonstruált röntgenképeket (DRR) készítettünk elülső (0 fokos) és oldalsó (90 vagy 270 fokos) irányból, és ezeket a képeket a besugárzókészülék vezérlő számítógépére küldtük. A besugárzások előtt közvetlenül, ugyanilyen irányokból kV-os vagy MV-os röntgenfelvételeket készítettünk, amelyeken jól láthatóak a beültetett markerek (8. ábra).



8. ábra: 0 fokos (a) és 270 fokos (b) irányból készített röntgenképek. Mindkét esetben baloldalon alul kék kontúrral jelölt 3 arany marker látható a DRR képen. Piros kontúrral a prosztata tervezési céltérfogatót (PTV-PROS) jelöltük. Jobb oldalon alul a 3 arany marker helyzete a sugárkezelés előtt készített kilovoltos (kV) röntgenképen látható. Felül a kV-os felvételen a valódi és a rá vetített, a tervezési CT-ből származó marker és PTV kontúr pozíciók láthatók az eredeti betegbeállításnál.

Ezt követően páronként manuálisan illesztettük a két-két képet, és a markerek helyzete alapján három irányban meghatároztuk a prosztata-beállítás pontatlanságát. Majd a kezelőasztal manuális eltolásával korrigáltuk a beállítási pontatlanságot. A manuális képillesztés után feljegyeztük a markerek tervezési és valódi koordinátái közötti eltéréseket laterális (LAT), longitudinális (LONG) és vertikális (VERT) irányban (9. ábra).



9. ábra: 0 fokos (bal oldal) és 270 fokos (jobb oldal) irányból készített kV-os felvételen a valódi és a rávetített, a tervezési CT-ből származó marker és PTV kontúr pozíciók láthatók a korrigált betegbeállításnál. Középen a táblázat mutatja a betegbeállítási pontatlanság értékeit cm-ben, a tér három irányában (VERT, LONG, LAT).

A betegbeállítás pontatlanságait két csoportra oszthatjuk: szisztematikus és random hibák (119). A szisztematikus hibát kezeléselőkészítési hibának is hívjuk, mert bármilyen hiba, akár a véletlenszerű is, szisztematikusként rögzül a tervezési CT-szeleteken, és később a kezelés során minden kezelési frakció leadásánál jelentkezik. Ezért a hatása rendszeresen ismétlődő. A véletlenszerű vagy random hibát kezelésvégrehajtási hibának is hívjuk, mert ez a különböző frakcióknál eltérő mértékben jelentkezik, ezért a hatása kisebb, mint a szisztematikus hibáké. A szisztematikus és random hibák együtt határozzák meg a CTV-PTV biztonsági zóna nagyságát. Az elméleti számolások azon alapulnak, hogy egy adott betegpopulációra meghatározott biztonsági zóna használatával biztosítva legyen, hogy a betegek adott százalékánál (pl. 90 %) a céltérfogat megkapja az előírt dózis egy megadott százalékát (általában 95%). A szisztematikus- és random hibákat, valamint a biztonsági zónát az alábbi módon határozhatjuk meg (119).

Legyen egy beteg kezelése során a k . mérésnél (frakciónál) a beállítási hiba: d_k . Ekkor az individuális átlagos hiba nagysága n számú mérés után:

$$m_i = \frac{d_1 + d_2 + d_3 + \dots + d_n}{n}$$

A p számú betegpopulációra vonatkozó átlagos hiba (M_{pop}) pedig:

$$M_{pop} = \frac{m_1 + m_2 + m_3 + \dots + m_p}{p}$$

A populációra vonatkozó szisztematikus hiba (Σ_{pop}) pedig az M_{pop} szórása, azaz:

$$\Sigma_{pop} = \sqrt{\frac{(m_1 - M_{pop})^2 + (m_2 - M_{pop})^2 + (m_3 - M_{pop})^2 + \dots + (m_p - M_{pop})^2}{p-1}}$$

Az individuális random hiba (σ_i) az individuális beállítási hiba szórása, azaz:

$$\sigma_i = \sqrt{\frac{(d_1 - m_i)^2 + (d_2 - m_i)^2 + (d_3 - m_i)^2 + \dots + (d_n - m_i)^2}{n-1}}$$

A p számú populációra vonatkozó random hiba (σ_{pop}) pedig az individuális random hibák átlaga, azaz:

$$\sigma_{pop} = \frac{\sigma_1 + \sigma_2 + \sigma_3 + \dots + \sigma_p}{p}$$

Betegeinknél meghatároztuk a céltérfogat beállításának szisztematikus (Σ) és random (σ) hibáját a betegpopulációra ($p=34$). Van Herk (120) alábbi képlete alapján kiszámoltuk a szükséges CTV-PTV biztonsági zóna (BZ) nagyságát LAT, LONG és VERT irányokban:

$$BZ = 2,5 \times \Sigma_{pop} + 0,7 \times \sigma_{pop}$$

Az így kapott biztonsági zóna használatakor a kezelések legalább 90%-ában a CTV megkapja az előírt dózis 95%-át, vagy más szavakkal, a kezelések nem több, mint 10%-ánál fordul elő az előírt dózistól 5%-nál nagyobb mértékű eltérés. A fenti képletből az is látható, hogy a betegbeállítás pontatlansága miatt alkalmazott CTV-PTV biztonsági zóna nagyságát elsősorban a szisztematikus hiba határozza meg, a hatása kb. 3,5-szer nagyobb, mint a random hibáé.

4.3. Mérsékelt hipofrakcionálás szimultán integrált “boost” (SIB) technikával

Jelen prospektív vizsgálatunkat intézetünk Etikai Bizottsága jóváhagyta. 2015. januárja és 2017. márciusa között 162 szövettanilag igazolt prosztatatarákos beteget vontunk be a vizsgálatunkba. Minden betegnél részletes anamnézist vettünk fel, illetve fizikális vizsgálatot végeztünk, beleértve a rektális digitális vizsgálatot (RDV) is. Továbbá a betegeknél ismert volt a kezelés előtti PSA és a szövettani grade (Gleason Score). Távoli áttétek kizárására és a lokoregionális daganatkiterjedés megítélésére csontizotóp, mellkasi-hasi-kismedencei CT és kismedencei MRI vizsgálat történt. A vizsgálatból kizáró okok a következők voltak: 1 évnél rövidebb követési idő, igazolt távoli áttét(ek), korábbi kismedencei besugárzás, gyulladós bélbetegségek és kollagén – vaszkuláris betegségek. A bevont betegek és prosztatatarájkjuk főbb klinikai jellemzőit a 7. táblázatban foglaltam össze.

7. táblázat: Betegek és prosztatadaganatok jellemzői.

Jellemző	
Kor (medián)	71 év (50-83)
TURP¹ műtét	19 (11,7%)
iPSA² (medián)	18 ng/ml (2-400)
Gleason score (Gs.)	
Gs. ≤ 6	33 (20%)
Gs. 7	61 (38%)
Gs. ≥ 8	68 (42%)
T státusz	
T1-2	110 (68%)
T3	48 (30%)
T4	4 (2%)
N státusz	
N0	140 (86%)
N1	22 (14%)
Kockázati csoportok D'amico szerint (1)	
Közepes kockázat	34 (27%)
Nagy kockázat	106 (59%)
Lokoregionális	22 (14%)
Hormon terápia (HT)	
HT nem	16 (10%)
HT igen, rövid (≤ 6 hónap)	24 (15%)
HT igen, hosszú (≥ 6 hónap)	122 (75%)

¹TURP = prostata transzurethrális rezekciója

²iPSA = kiindulási (iniciális) prostata specifikus antigén

A céltérfogatókat a D'Amico-féle (118) kockázati csoportok szerint határoztuk meg a központunkban használt protokoll alapján. Vizsgálatunkban közepes és nagy kockázatú, valamint klinikailag nyirokcsomó pozitív betegek vettek részt. A 70 évnél fiatalabb, magas kockázatú és nyirokcsomó pozitív betegek kismencedei besugárzásban is részesültek. A rendelkezésre álló evidenciák alapján a kismencedei nyirokcsomók elektív besugárzása nagy kockázatú prosztaták esetén nem javítja egyértelműen a biokémiai kontrollt vagy a betegségmentes túlélést, ezért protokollunk alapján és a mellékhatás/biokémiai kontroll kockázat/előny arányát figyelembe véve 70 évnél idősebb, nagy kockázatú, de nyirokcsomó negatív betegeknél elektív kismencedei irradációt nem végeztünk.

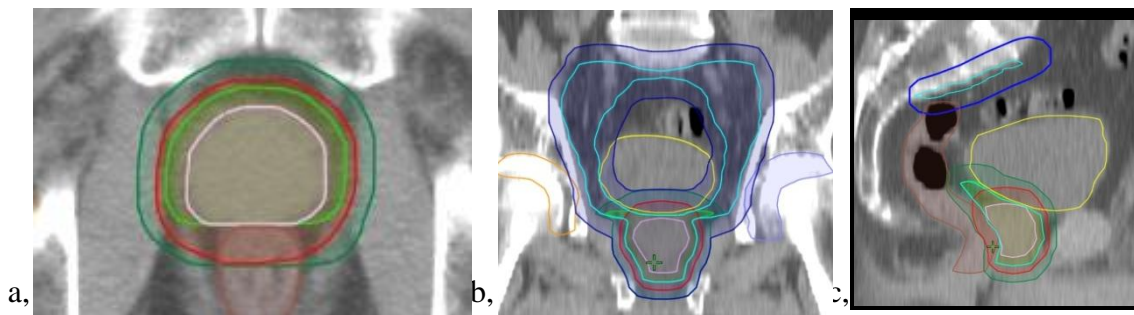
Közepes kockázatú betegeknél „bulky” daganat vagy kedvezőtlen szövettani paraméterek esetén (kedvezőtlen prognózisú közepes kockázatúak) 6 hónapig neoadjuváns és konkomittáns hormonterápiát (rövid hormonterápia) végeztünk. Nagy kockázat és nyirokcsomó pozitívitás esetén a neoadjuváns – konkomittáns – adjuváns hormonterápia (hosszú hormonterápia) 24-36 hónapig tartott. A tervezési CT-t hanyatt fekvéssel végeztük, a beteg a karjait összekulcsolva a mellkasán tartotta. Betegrögzítésre térd-lábrögzítőt használtunk.

Az axiális CT képeket 3-5 mm-es szeletvastagsággal készítettük az L1 csigolyától az ülőgumókig. A tervezési CT vizsgálatnál a húgyhólyag „közepesen” feltelt volt, a végbél pedig üres. Betegeinket arra kértük meg, hogy fél órával a tervezési CT vizsgálat előtt hólyagürítést követően 0,5 liter folyadékot fogyasszanak. Székrekedés esetén gyenge hashajtót javasoltunk.

A tervezési CT elkészítése során a betegbeállításához a betegek bőrére 4 jelet tetováltunk, melyek alapján meghatároztuk az ún. referenciapontot a betegben. A céltérfogatók meghatározását az RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) 2009-es irányelvei alapján végeztük (121).

Közepes kockázatú betegeknél két klinikai céltérfogatót (CTV) határoztunk meg: a CTV-PROS-t és a CTV-PVS-t. A CTV-PROS maga a prosztatamirigy állománya volt. A CTV-PVS-t a CTV-PROS-ból képeztük - a poszterior kivételével - minden irányban 0,5 cm-es szövetsáv és az ondóhólyagok kaudális 1 cm-ének hozzáadásával. Poszterior irányban nem növeltük meg a CTV-t, mert ebben az irányban a Denovillier fascia a daganatterjedést gátolja. Nagy kockázatú betegeknél 3 klinikai céltérfogatót

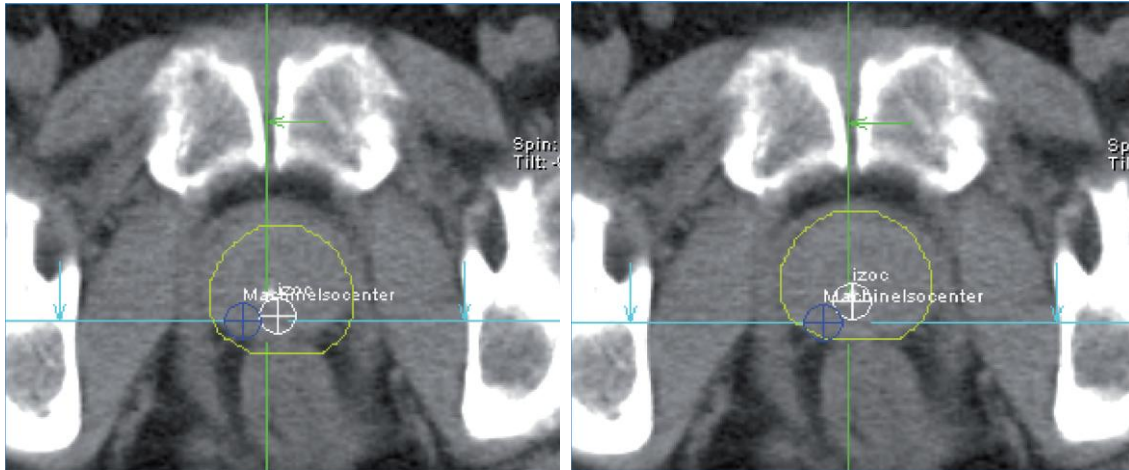
használtunk: CTV-PROS-t, CTV-PVS-t és a medencei nyirokcsomó régiót (CTV-kismed) (10. ábra). A CTV-PROS változatlanul maga a prosztata volt. A CTV-PVS-t ugyanúgy képeztük, mint a közepes kockázatnál azzal a különbséggel, hogy az ondóhólyagok kaudális 2 cm-ét foglaltuk bele (cT3b esetén az egész ondóhólyag a CTV-PVS része volt). A CTV-kismed a következőket foglalta magába: CTV-PVS, iliaca comunis (L5-S1 határától lefelé)-, iliaca externa-, presacralis- és obturator nyirokcsomó régiók. A CTV-PVS és CTV-PROS körüli 0,5 cm-es margót Chao és mtsai. (122) tanulmánya alapján határoztuk meg. Nagy betegszámú, posztprostatektómiás specimének vizsgálata után azt állapították meg, hogy a ≥ 4 mm-es extrakapszuláris terjedés közepes és nagy kockázatú betegeknél 13%-ban, illetve 19%-ban fordul elő. Védendő szervként (organ at risk, OAR) a rektumot, a hólyagot és a csípőízületeket kontúroztuk. A céltérfogatok és a védendő szervek kontúrjai a 10. ábrán láthatók.



10. ábra: Axiális (a), koronális (b) és szagittális (c) tervezési CT képszelet a medencéről, a kontúrokkal. Az eltérő színű vonalak magyarázata; rózsaszín: a prosztata klinikai céltérfogata (CTV-PROS); piros: prosztata tervezési céltérfogata (PTV-PVS); világos zöld: prosztata + ondóhólyagok klinikai céltérfogata (CTV-PVS); sötét zöld: prosztata + ondóhólyagok tervezési céltérfogata (PTV-PVS); világos kék: medence klinikai céltérfogata (CTV-med); sötét kék: medence tervezési céltérfogata (PTV-med); sárga: húgyhólyag; barna: rektum; narancssárga: jobb csípőízület; lila: bal csípőízület.

A kezeléseknél két fajta képvezérlést alkalmaztunk. Csak prosztata és ondóhólyagok besugárzása esetén arany markeres IGRT-t, kismedencei nyirokrégiók irradiációja esetén pedig CBCT alapú IGRT-t alkalmaztunk. Minden frakció leadása előtt a besugárzási tervben meghatározott izocentrum-koordináták alapján a kezelőasztal eltolásával lokalizáltuk a céltérfogatot. Az arany markeres képvezérlés folyamatát fentiekben ismertettem.

Osztályos protokollunk szerinti CBCT alapú képvezérlés folyamata az alábbiak szerint történik. CBCT alkalmazásakor az első 4 frakció előtt, majd hetente ellenőrzési célból végeztük a 3D-s képkalkotást (11. ábra).



11. ábra: A prosztata kezelési kV CT-képen a tervezési CT alapján rajzolt prosztatakontúr helyzete betegbeállítás pontatlanság korrigálása előtt (bal oldal), illetve utána (jobb oldal).

A verifikációs kV CT-t a csont- és lágyrész struktúrák alapján automatikusan regisztráltuk a tervezési CT-hez, majd laterális (LAT), longitudinális (LONG) és vertikális (VERT) irányokban meghatároztuk az izocentrum beállítási pontatlanságát. Az első 3 frakció adatai alapján a három irányban külön-külön meghatároztuk a szisztematikus hibát, majd ezzel korrigáltuk az izocentrum x, y és z koordinátáit. Ezt követően a negyedik frakció előtt, majd hetente-kéthetente végeztünk ellenőrzést. Amennyiben a beállítási hiba nagyobb volt, mint 0,5 cm, elvégeztük az asztalpozíció-átállítását. Kisebb hibák esetén a kezelést módosítás nélkül adtuk le. Minőségbiztosítási célból az automatikus képregisztráció után minden alkalommal vizuális ellenőrzést végeztünk a két képsorozat térbeli illeszkedésének ellenőrzésére. Az első három mérés átlagával történő korrekció után a szisztematikus hibát megszüntettük, ami nagy mértékben növelte a további beállítás pontosságát.

A PTV-ket a protokollunk alapján a képvezérléstől függően képeztük. Arany markeres IGRT alkalmazásakor a PTV-t a CTV körül felvett 5 mm-es biztonsági margó, CBCT esetében pedig 8 mm-es biztonsági margó térbeli hozzáadásával nyertük.

Konvencionálisan a prosztatatarákos betegek külső sugárkezelésénél napi 1,8-2 Gy dózist használunk, így a teljes kezelési idő kb. 8 hét. Ilyenkor a céltérfogatot ugyanakkora napi dózissal látjuk el, és a kisebb dózist kapó céltérfogat ellátását követően mezőszűkítéssel haladunk tovább a nagyobb dózist kapó céltérfogat sugárkezelésével. Vizsgálatunkban a mérsékelt hipofrakcionálást (frakciódózis: 2,4-4 Gy, összkezelési idő: 4-6 hét) vezettük be a mindennapi gyakorlatba. Mivel kockázati csoport függvényében több céltérfogatot látunk el, a frakciós szám-csökkentés egyik módja a szimultán integrált „boost”. Ennek az a lényege, hogy a besugárzandó térfogaton belül különböző dózisokat alkalmazunk az általunk meghatározott céltérfogat-dózisoknak megfelelően. Minden betegünkönél 28 frakciós kezeléseket végeztünk. Artiste (Siemens Medical Solutions Inc., USA) lineáris gyorsítónkon “step and shoot” IMRT-t, míg TrueBeam és VitalBeam (Varian Medical Systems, Palo Alto, USA) besugárzó készülékeinken forgóíves (RapidArc) IMRT-t alkalmaztunk, 6-10 megavoltos mezők használatával (12-13. ábra).



12. ábra: Artiste (Siemens Medical Solutions Inc., USA) lineáris gyorsító



13. ábra: TrueBeam (Varian Medical Systems, Palo Alto, USA) lineáris gyorsító

Intézetünkben a prosztatadaganatos betegeket konvencionális frakcionálással (2Gy/frakció) a következő séma szerint kezeljük: PTV-med: 44 Gy, PTV-PVS: 60 Gy, PTV-PROS: 78 Gy, napi 2 Gy-s frakciókkal. A dózismegszorításokat a 8. táblázatban foglaltam össze.

8. táblázat: A konvencionális frakcionálással végzett sugárkezelés során használt dózismegszorítások.

Szerv	Dózis-térfogati paraméter	Feltétel
Rektum	V_{50Gy}	$\leq 50\%$
	V_{70Gy}	$\leq 20\%$
Húgyhólyag	V_{50Gy}	$\leq 65\%$
Csípőízület	V_{50Gy}	$\leq 10\%$

¹ $V_{50Gy,70Gy}$: az adott szerv térfogatának a megadott dózissal besugárzott %-os aránya.

A megfelelő biológiailag ekvivalens dózist (EQD2), illetve a dózis-térfogati megszorításokat átszámoltuk SIB technikára a tumorra $\alpha/\beta= 1,5$ Gy értéket, a korai mellékhatásokra $\alpha/\beta= 10$ Gy-t, a késői mellékhatásokra $\alpha/\beta= 3$ Gy-t alapul véve (9-10. táblázat). Így a következő frakcionálási sémát kaptuk: PTV-med: 50,4/1,8 Gy

(EQD2=50 Gy), PTV-PVS: 57,4/2,05 Gy (EQD2=58 Gy), PTV-PROS: 70/2,5 Gy (EQD2=80 Gy).

9. táblázat: A vizsgálatunkban használt dózisértékek szimultán integrált „boost”-os mérsékelt hipofrakcionálásnál.

	PTV-MED	PTV-PVS	PTV-PROS
összdózis/frakciódózis (Gy)	50,4/1,8	57,4/2,05	70/2,5
EQD2 (Gy)	50	58	80
BED (Gy)	102	136	187

PTV-PROS = prosztata klinikai céltérfogata, PTV-PVS = prosztata és ondóhólyagok klinikai céltérfogata, PTV-MED = medencei nyirokcsomók klinikai céltérfogata, EQD2 = 2 Gy-nek megfelelő biológiailag ekvivalens dózis, BED = biológiailag hatásos dózis („biologically effective dose”)

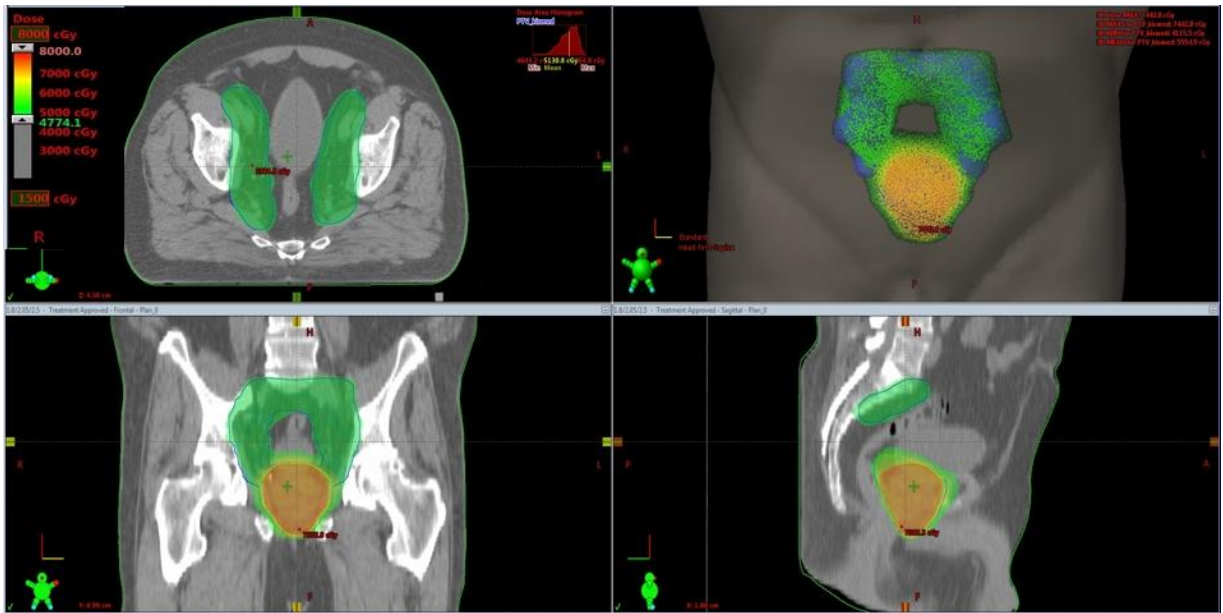
A kezelési tervet akkor fogadtuk el, ha a PTV-k térfogatának legalább 95%-a megkapta az előírt dózis 95%-át ($V_{95\%}>95\%$) és a hólyag, rektum és csípőízület dózisterhelése nem haladta meg az általunk előírt dózismegszorításokat (10. táblázat).

10. táblázat: A SIB technikával végzett mérsékelt hipofrakcionálás során használt dózismegszorítások.

Szerv	Dózis-térfogati paraméter	Feltétel
Rektum	V_{45Gy}	$\leq 50\%$
	V_{63Gy}	$\leq 20\%$
Húgyhólyag	V_{45Gy}	$\leq 65\%$
Csípőízület	V_{45Gy}	$\leq 10\%$

¹ $V_{45Gy,63Gy}$: az adott szervtérfogatának az adott dózissal besugárzott %-os aránya.

A 14. ábrán jellegzetes dóziseloszlások láthatók egy nagy kockázatú beteg besugárzási tervében.



14. ábra: Dóziseloszlások három egymásra merőleges síkban, illetve 3D-ben (jobb felső kép) egy nagy kockázatú beteg szimultán integrált „boost” technikával készített besugárzási tervében.

Sugárkezelések alatt 2 hetente, ezt követően az első évben háromhavonta, a 2-5. évben hathavonta végeztük a kontrollokat és a PSA meghatározását. Legalább évente, vagy ha PSA emelkedés, illetve lokális panasz jelentkezett, elvégeztük az RDV-t. A teljes túlélést (TT) az összes elhalálozásból számoltuk. A betegségspecifikus túlélésnél (BST) a prosztataráknak tulajdonítható halálozást vettük figyelembe. A biokémiai relapszust (BR) az Amerikai Sugárterápiás Társaság (ASTRO) konszenzus konferenciáján elfogadott Phoenix kritérium szerint állapítottuk meg: a sugárkezelést követő legkisebb PSA érték elérését (nadír) követő 2 ng/ml-es emelkedés (123). Lokális relapszust (LR) akkor állapítottunk meg, ha az RDV-vel vagy medencei képalkotó vizsgálattal lokális progresszió volt igazolható. A sugárkezelés alatt és az azt követő 3 hónapig jelentkező korai, illetve késői radiogén urogenitális (UG) és gasztrointestinális (GI) mellékhatásokat prospektíven követtük és regisztráltuk. Osztályozásukhoz a Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)/ European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) pontrendszert használtuk (11. táblázat) (124).

11. táblázat: Korai és késői mellékhatások az RTOG/ EORTC osztályozási rendszere szerint.

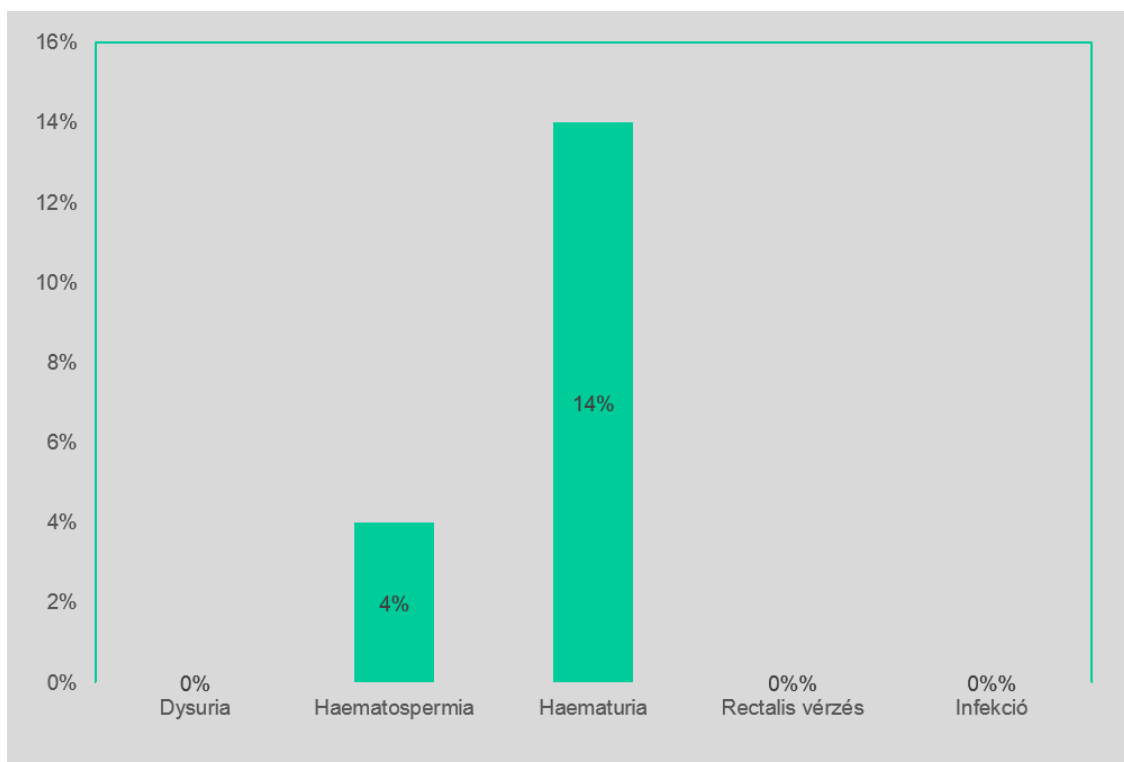
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Korai mellékhatások	<i>Húgyhólyag</i>	Nincs tünet	A vizelés, éjjeli vizelés gyakorisága a kezelés előtti 2x. Dizúria, parancsoló vizelési inger, gyógyszeres kezelést nem igényel.	< óránkénti vizelés, éjszakai vizelés. A hólyag spazmus miatt görcsoldók, lokális anesztetikumok szükségesek.	≥Óránként jelentkező vizelési inger, nehézvizelés. Major analgetikum kell a hólyaggörcsök miatt. Jelentős hólyagvérzés koagulummal vagy anélkül.	Transzfúziót igénylő hematuria, akut hólyagelzáródás (nem koagulum miatt), nyálkahártya fekély, nekrosis.
	<i>Bélrendszer</i>	Nincs tünet	Gyakoribb lazább széklet, végbél irritáció, gyógyszert nem igényel.	Paraszimpatolitikumot igénylő hasmenés (pl. loperamid). Rektális váladékozás, de betétet nem igényel. Alhasi fájdalom, ami fájdalomcsillapítót igényel.	Hasmenés miatt parenterális folyadékpótlás szükséges. Súlyos végbél váladékozás vagy vérzés, ami miatt betét szükséges. Rtg-n disztendált belek, folyadéknívók.	Akut, szubakut bélelzáródás, fisztula, bél perforáció. Transzfúzió szükséges a bélvérzés miatt, hasi görcsök miatt dekompresziós műtét szükséges.
Késői mellékhatások	<i>Húgyhólyag</i>	Nincs tünet	Enyhe nyálkahártya atrófia, kis fokú teleangiectázia (mikroszkópos hematuria).	Közepes gyakoriságú vizelési inger, kiterjedt teleangiectázia, intermittáló, makroszkópos hematuria.	Nagyon gyakori vizelés és nehézvizelés, súlyos kiterjedt teleangiectázia, gyakori véres vizelet, a hólyagkapacitás 150 cm ³ alá csökken.	Nekrosis, kontrahált hólyag, kapacitás 100 cm ³ alatti, vérző cisztitisz.
	<i>Bélrendszer</i>	Nincs tünet	Enyhe hasmenés, napi 5x székelés, bélgörcs, enyhe váladékozás vagy végbél vérzés.	Közepes hasmenés, napi több mint 5x székelés, kifejezett váladékozás és vérzés a rektum felől.	Bélelzáródás, vagy vérzés, ami sebészeti beavatkozást igényel.	Nekrosis, perforáció, fisztula képződés.

A biokémiai relapszusmentes túlélést (BRMT) és a daganatspecifikus túlélést (DST) Kaplan-Meier módszerrel számoltuk. A medencei besugárzás, a képvezérlés fajtája, a prosztatata transzerektaális rezekciója (TURP), a HT, a húgyhólyag-, rectum-, csípőízületek dozimetriai paraméterei és a radiogén GI és GU mellékhatások közötti korrelációt Spearman-féle rang-korrelációval, illetve Chi-négyzet próbával vizsgáltuk. A kismedencei besugárzás, a képvezérlés fajtája, a TURP és a HT mellékhatásokra gyakorolt hatását Kaplan-Meier módszerrel és Gehan-Wilcoxon tesztekkel elemeztük. Akut és késői mellékhatások prognosztikai faktorainak multivariációs analíziséhez logisztikus és Cox regressziókat használtunk.

5. Eredmények:

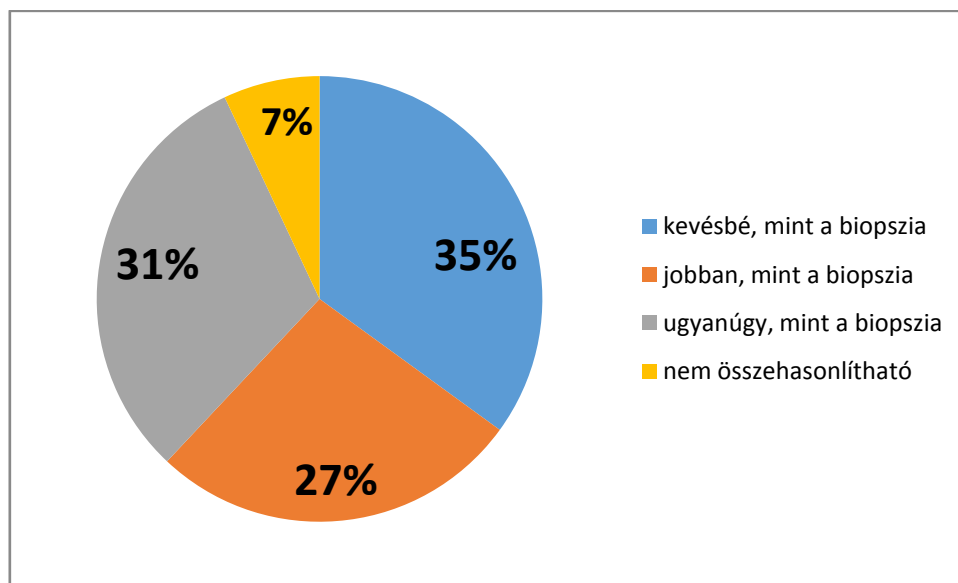
5.1. Arany marker beültetés utáni mellékhatások, szövődmények

2011. 11. hó és 2016. 04. hó között 300 közepes és nagy kockázatú prosztatarákos betegnél végeztünk aranymarker beültetést. Összesen 901 db arany markert ültettünk be, minden beteg prosztatájába 3-at, kivéve az első beteget, akinél négyet helyeztünk el, mert az egyik marker a prosztátán kívülre, az apex és a gát közé került. Az első 5-10 betegnél a folyamat körülbelül 30 percig tartott, az ezt követő betegeknél az idő fokozatosan 10 perc körülire csökkent. Csak az első beteg kapott profilaktikus antibiotikumot, ennek ellenére nem tapasztaltunk lázat vagy infekciót egy betegnél sem. A kitöltött kérdőívek alapján senkinek sem volt nehéz/gyakoribb vizelése vagy rektális vérzése a beültetés után. A vizsgált betegek közül tizenkettőnek (4%) volt véres ondója átlagosan 3,4 napon át (tartomány: 1-5 nap) és negyvenháromnak (14%) véres vizelete, átlagosan 1,8 napon át (tartomány: 1-3 nap). Ez a tünet spontán szűnt, vérzéscsillapító gyógyszerre vagy orvosi beavatkozásra egyik esetben sem volt szükség. A beavatkozás okozta mellékhatásokat a 15. ábra foglalja össze.



15. ábra: Perioperatív mellékhatások gyakorisága aranymarkerek beültetése során.

A beavatkozás okozta fájdalom átlagos pontszáma 4,6 (tartomány: 0–9) volt. A beavatkozás után 87 beteg (29%) érzett bármilyen fokú fájdalmat, ami átlagosan 1,5 napig tartott (tartomány: 1-5 nap). A beültetést követő fájdalom miatt egyik beteg sem igényelt fájdalomcsillapítót. Arra a kérdésre, hogy melyik fájt jobban, az aranymarker beültetése vagy a biopszia, 105 beteg (35%) a biopsziát, 80 beteg (27%) az aranymarker beültetést találta fájdalmasabbnak, 94 beteg (31%) szerint pedig nem volt különbség a fájdalomban. Huszonegy beteg (7%), akinél altatásban végezték a biopsziát, nem tett összehasonlítást (16. ábra).



16. ábra: Prostatamarkerek beültetése során tapasztalt fájdalom összehasonlítása a biopszia okozta fájdalommal.

A külső sugárkezelések alatt marker elvándorlást vagy jelentős elmozdulást (>0,5 cm) egyik betegnél sem tapasztaltunk.

5.2. CTV-PTV biztonsági zóna nagysága arany markeres képvezérléssel

A CTV-PTV biztonsági zóna meghatározására végzett tanulmányunkba az első 34 arany markerrel jelölt prosztatarákos beteget vontuk be, akiknél definitív célú, egyedüli külső sugárkezelést végeztünk. A kezelések előtt röntgenfelvételeket készítettünk, melyek alapján kiszámoltuk a betegbeállítási pontatlanságokat és még a kezelés előtt azonnali korrekciókat végeztünk. Ezt a módszert "on-line" ellenőrzési (verifikációs) protokollnak

hívjuk. Tanulmányunkhoz 2010 kezelés előtti verifikációt készítettünk, összesen 6030 eltérés-adatot értékeltünk. A 6. táblázat mutatja prosztatabesugárzásoknál a napi "on-line" arany markeres ellenőrzéssel kapott prosztatabeállítási pontatlanságok adatait LAT, LONG és VERT irányokban. A 12. táblázatban ezek átlagértékeit tüntettem fel.

12. táblázat: A prosztatalokalizálás átlagos hibája 34 betegnél.

	Átlagos hiba (cm)
Laterális	-0,18
Longitudinális	0,23
Vertikális	-0,1

A 13. táblázatban külön tüntettem fel az arany markerek alapján mért beállítási pontatlanság adatait, szisztematikus és random hibákra lebontva.

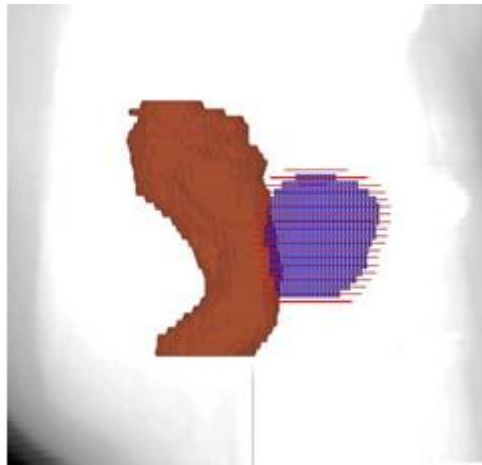
13. táblázat: A prosztatalokalizálás szisztematikus és random hibája, valamint a CTV-PTV biztonsági zóna nagysága cm-ben 34 betegnél.

	Szisztematikus hiba	Random hiba	CTV-PTV biztonsági zóna
Laterális	0,17	0,16	0,5 cm
Longitudinális	0,13	0,17	0,5 cm
Vertikális	0,21	0,16	0,5 cm

A szisztematikus és random hibákból Van Herk (3) képlete alapján meghatározott CTV-PTV biztonsági zóna nagyságát is a 13. táblázat mutatja. Az adatok kiértékelésénél feltételeztük, hogy a kezelés előtt elvégzett beállítás korrigálása ellenére maradt még egy 3 mm-es, ún. reziduális hiba, ezért a 0,5 cm-nél nagyobb, de korrigált eltéréseket nem nullának, hanem 0,3 cm-nek vettük.

Összegyűjtött adataink alapján azt a következtetést vonhatjuk le, hogy arany markerek alapján végzett IGRT-vel prosztatarákos betegek külső besugárzása során 5 mm-es biztonsági zónát kell adnunk a CTV köré, hogy megkapjuk a CTV megfelelő besugárzásához szükséges PTV-t.

Az arany markeres IGRT bevezetése előtt osztályunkon CBCT alapú betegbeállítás ellenőrzést végeztünk. CBCT alkalmazásakor az első 4 frakció előtt, majd hetente végeztük az ellenőrző 3D-s képalkotást. Ilyenkor a CTV-PTV biztonsági zóna LAT, LONG és VERT irányokban 8 mm volt. A CBCT ellenőrzéseket a túlzott sugárterhelés elkerülése miatt nem végezzük el naponta. Az arany markerekkel és napi EPID-es verifikációval a CTV-PTV biztonsági zónát mindhárom irányban 3 mm-rel lehetett csökkenteni a CBCT alapú IGRT-hez képest. Méréseink alapján arany markeres verifikációval a céltérfogatot átlagosan 25%-kal lehet csökkenteni prosztatabesugárzáskor. A fenti biztonsági zónák alkalmazásával képzett PTV-PROS nagyságát a 17. ábrában szemléltetem egy digitálisan rekonstruált röntgenképen (DRR).



17. ábra: DRR képre vetített céltérfogatok. Barna: rektum, kék: PTV-PROS 0.5 mm-es kiterjesztéssel, piros: PTV-PROS 8 mm-es kiterjesztéssel.

5.3. Eredmények SIB-es, mérsékelten hipofraktionált külső sugárkezeléssel

Prospektív vizsgálatunkba bevont 162 beteg közül 156 (96%) maradéktalanul megkapta az előírt dózist a SIB technikával. Hetvennyolc páciensnél (48%) kismedencei nyirokrégióbesugárzást is végeztünk, 84 páciensnél (52%) csak a prosztatata és az ondóhólyagok ellátása történt meg. A kismedencei irradiáció nélkül kezelt betegek közül 34 (21%) közepes kockázatú, 50 (31%) pedig 70 évnél idősebb, nagy kockázatú volt. Összesen 6 beteg (4%) nem kapta meg a teljes dózist, akik 28 frakció helyett (70 Gy) 27 frakcióban részesültek (67,5 Gy). Közülük 4 betegnél viszonylag idősebb koruk (74-82 év) és gyengébb állapotuk miatt, 2 betegnél fokozott grade2 GI és UG radiogén mellékhatások és csökkent compliance miatt állítottuk meg a kezelést 27 frakció után. A medián követési idő 30 hónap (tartomány: 21-45) volt. A képvezérlést arany markerek alapján, kV-os CBCT-vel és MV-os CBCT-vel az esetek 33%-ban, 61 %-ban és 6%-ban végeztük, azonos sorrendben. A sugárkezelések 152 betegnél (94%) ívbesugárzásos, 10 betegnél (6%) “step and shoot” IMRT technikával történtek.

Az általunk felállított dózismegszorításokat a rektum és a csípőízületek tekintetében minden esetben be tudtuk tartani. Hét betegnél (7%) a húgyhólyag dózisterhelése nagyobb volt az előírtnál ($V_{45}>65\%$). Ennek az volt az oka, hogy a tervezési CT-n a húgyhólyag teltsége viszonylag kicsi volt. Ezek a betegek a kezelés előtt meglévő vizelettartási és dizúriás panaszok miatt nem tudták hosszabb ideig visszatartani a vizeletet. A védendő szervek fontosabb dózisparamétereit a 14. táblázat mutatja.

14. táblázat: Védendő szervek dózismegszorításai és dozimetriai paramétereit.

Dozimetriai paraméter	Dózismegszorítás %	Átlag % (tartomány)
Rektum V_{45Gy}	50	29,8 (11-49)
Rektum V_{63Gy}	20	9,5 (2-19)
Húgyhólyag V_{45Gy}	65	36,4 (0,1-80)
Csípőízületek V_{45Gy}	10	1,3 (0,1-9)

A 30 hónapos medián követés után lokális vagy regionális recidívát nem észleltünk. Három betegnél (2%) alakult ki biokémiai relapszus. Közülük mindenkinél multiplex távoli áttétek igazolódtak. A követés során 2 beteg (1%) hunyt el prosztatarák következtében. Az egyes daganatos események nyers arányát a 15. táblázat mutatja a betegek kockázati csoportja szerint.

15. táblázat: Daganatos események nyers aránya kockázati csoportok szerint.

Esemény	Nagy kockázat n (%)	Közepes kockázat n (%)	Összes beteg n (%)
Lokális relapszus	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Regionális relapszus	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Távoli áttét	3 (1,8)	0 (0)	3 (1,8)
Klinikai relapszus	3 (1,8)	0 (0)	3 (1,8)
Biokémiai relapszus (Phoenix definíció)	3 (1,8)	0 (0)	3 (1,8)
Prosztatarákos halálozás	2 (1,2)	0 (0)	2 (1,2)
Nem prosztatarákos halálozás	5 (3,1)	1 (0,6)	6 (3,7)

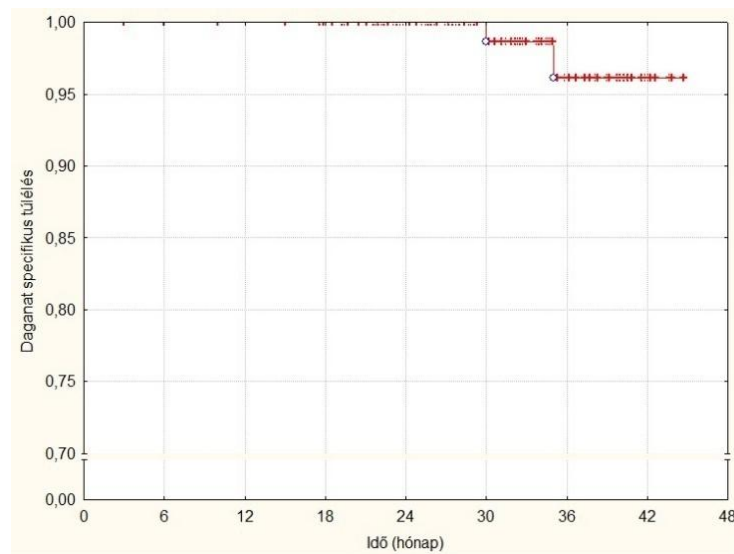
A 30 hónapos BTM, BST és TT az egész betegpopulációra vonatkoztatva sorrendben 98%, 99% és 95% volt. A fontosabb 30 hónapos klinikai eredményeket a 16. táblázatban mutatom be.

16. táblázat: 30 hónapos klinikai eredmények kockázati csoportok szerint a SIB-es mérsékelt hipofrakcionálást kapott betegeknél (n=162).

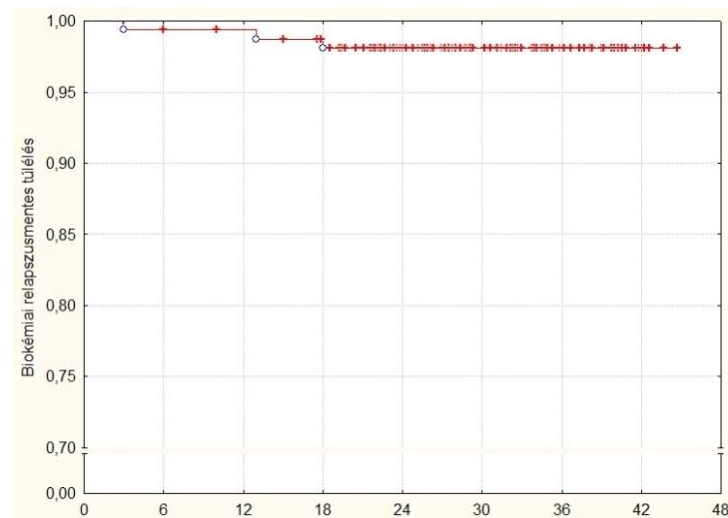
	Összes beteg (%)	Nagy-kockázatú csoport (%)	Közepes-kockázatú csoport (%)	Log-rank p
BTM	98	98	100	NS
TRMT	98	98	100	NS
RRMT	100	100	100	NS
LRMT	100	100	100	NS
RMT	98	98	100	NS
DST	99	99	100	NS
TT	95	96	99	NS

BTM = biokémiai tünetmentesség; TRMT = távoli relapszusmentes túlélés; RRMT = regionális relapszusmentes túlélés; LRMT = lokális relapszusmentes túlélés; RMT = relapszusmentes túlélés; DST = daganatspecifikus túlélés; TT = teljes túlélés; NS = nem szignifikáns

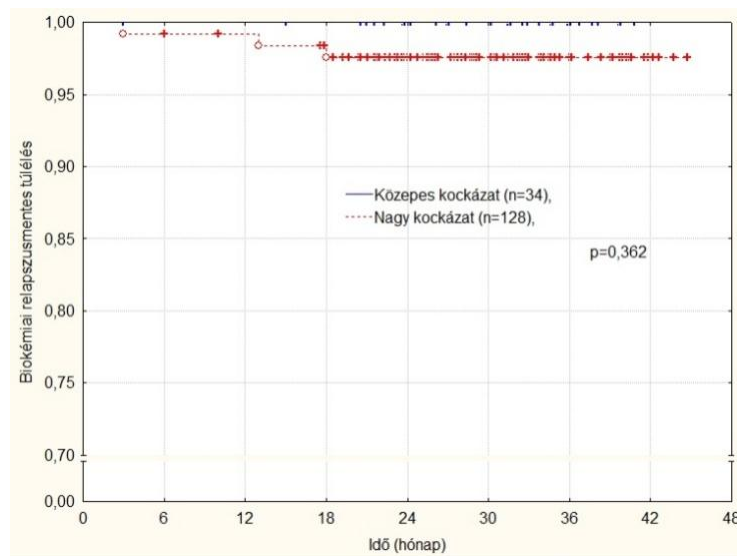
A BRMT és DST Kaplan-Meier szerinti görbéjét, illetve a BRMT kockázati csoportok szerinti valószínűségét a 18., 19. és 20. ábra mutatja.



18. ábra: Kaplan-Meier szerinti daganatspecifikus túlélési görbe



19. ábra: Kaplan-Meier szerinti biokémiai relapszusmentes túlélési görbe



20. ábra: A rizikócsoporthatása a biokémiai relapszusmentes túlélésre.

A 30 hónapos BRMT 100% volt a közepes és 98% a magas kockázatú betegeknél ($p=0,362$). A BRMT aránya Gleason Score 6, 7, és 8-10-es tumorok esetén 100%, 99,4% és 98,8% volt, ebben a sorrendben.

Korai (akut) mellékhatásoknak tekintjük a sugárkezelés alatt és az azt követő 3 hónapon belül fellépő tüneteket, melyeket a sugárterápia okozta gyulladáscsökkentő szervi elváltozások váltanak ki. Medencei besugárzás esetén nem-szteroid és szteroid gyulladáscsökkentők, $\alpha 1$ blokkolók, széklet fogók, vérzéscsillapító gyógyszerek (pl. acepramin, dicynone,

exacyl) a tüneteket csökkenthetik. A korai mellékhatásokat a 17. táblázatban foglaltam össze.

17. táblázat: Akut mellékhatások SIB-es hipofrakcionálás után (n=162).

Radiogén mellékhatások	Akut urogenitális (%)	Akut gasztrointestinális (%)
Grade 0	18 (11)	44 (27)
Grade 1	50 (31)	82 (51)
Grade 2	92 (57)	34 (21)
Grade 3	2 (1)	2 (1)
Grade 4	0 (0)	0 (0)

Betegeinknél a súlyosabb korai mellékhatások ritkák voltak, a gyógyszerre muló panaszok domináltak. Akut grade 2, illetve grade 3 GI mellékhatás 21%-ban, illetve 1%-ban fordult elő. A jelentősebb vérzéssel járó proktitisz (GI grade 3) spontán múlt, műtéti beavatkozást nem igényelt. Grade 2, illetve grade 3 UG toxicitást 92 (57 %), illetve 2 (1 %) esetben regisztráltunk. A grade 3 UG teljes vizeletretenció formájában jelentkezett és kezelés után fél ével TURP műtét történt. Akut grade 4 vagy 5 mellékhatás nem lépett fel.

A késői mellékhatások előfordulási arányát a 18. táblázatban összegeztem.

18. táblázat: Kumulatív késői mellékhatások SIB-es hipofrakcionálás után (n=162).

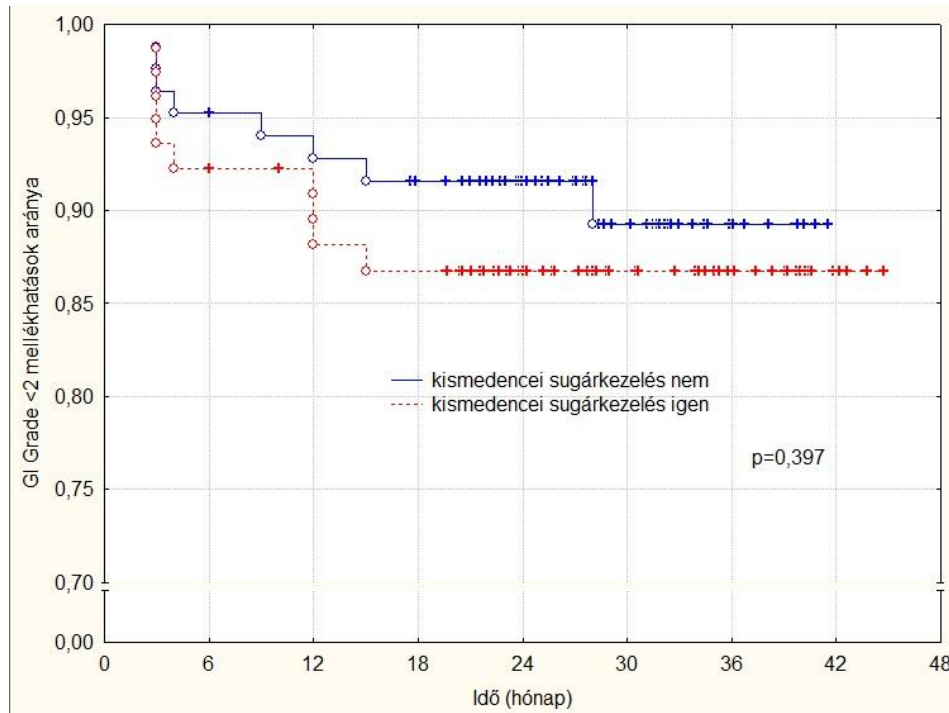
Radiogén mellékhatások	Késői urogenitális (%)	Késői gasztrointestinális (%)
Grade 0	110 (68)	134 (83)
Grade 1	25 (15)	10 (6)
Grade 2	21 (13)	10 (6)
Grade 3	6 (4)	8 (5)
Grade 4	0	0

A késői mellékhatások a kezelés után fél-egy évvel kezdődnek, beavatkozás nélkül maradandó szöveti károsodásokhoz vezethetnek és évekig fennállhatnak. A háttérben a sugárterápia által kiváltott kötőszöveti elemek fibrotikus átalakulása, a kapilláris erek sérülése és nyálkahártya-, illetve bőr atrófiája áll. Tanulmányunkban a kumulatív, gyógyszerekre múló grade 2-es UG és GI késői toxicitás előfordulása 13% és 6% volt. A késői grade 3-as UG és GI mellékhatások gyakorisága 4% (6 eset) és 5% (8 eset) volt. A grade 3-as urológiai mellékhatás 3 betegnél vizeletretenció volt, amely miatt TURP műtétet végeztek, és ezt követően részleges inkontinencia alakult ki. Egy betegnél húgycsőszűkület miatt enduretrális incíziót hajtottak végre, a visszaesések miatt összesen 3-szor. Kettő betegnél radiogén vérzésemis cisztitisz miatt kellett katéteres öblítést végezni, illetve vérzéscsillapító gyógyszereket használni. Azóta a betegek panaszmentesek. A grade 3-as késői urológiai mellékhatásban szenvedő betegeknél a sugárkezelés előtt TURP műtét nem történt.

Azok közül, akiknél grade 3-as késői GI mellékhatás – súlyosan vérző proktitisz – alakult ki, 1 betegnél kellett műtéti beavatkozást végezni a perzisztáló végbélvérzés miatt. A műtét után a vérzés megszűnt, az utolsó kontrollnál a beteg panaszmentes volt. Másik öt betegnél a gyógyszeres kezelés ellenére a vérzésemis panaszok továbbra is fennállnak. Kettő betegnél sugárkezelés okozta széklet inkontinencia alakult ki.

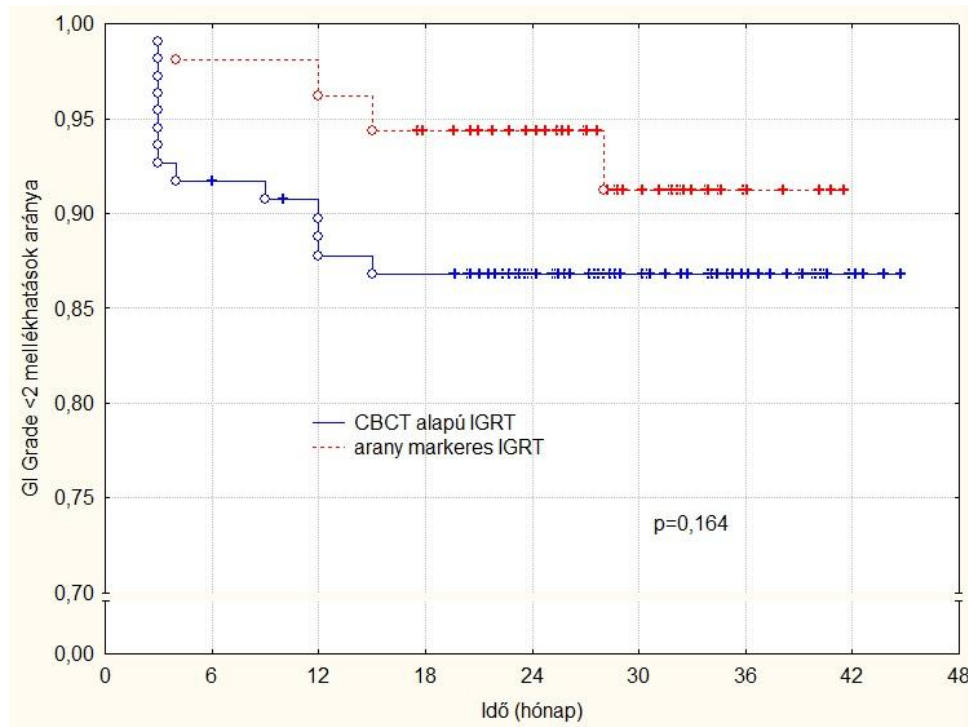
Statisztikai elemzéseink szignifikáns összefüggést mutattak az akut és késői kumulatív UG/GI mellékhatások között ($p < 0,05$). Gehan Wilcoxon teszttel megvizsgáltuk, hogy a kismencedei nyirokrégiók elektív besugárzása hogyan befolyásolja a késői kumulatív

\geq grade 2-es GI mellékhatásoktól mentes betegek arányát. Szignifikáns hatást nem tudtunk kimutatni, a medencei besugárzás a késői \geq grade 2-es GI mellékhatások arányát nem növeli ($p=0,397$) (21. ábra).



21. ábra: Késői kumulatív \geq grade 2-es gasztrointesztinális (GI)mellékhatás-mentes túlélés a kimedencei sugárkezelés függvényében.

Ugyanezzel a statisztikai módszerrel vizsgáltuk a kezelésekk előtt elvégzett IGRT módszerek fajtájának a késői kumulatív \geq grade 2-es GI mellékhatásokra gyakorolt hatását (22. ábra). Szignifikáns összefüggést nem találtunk ($p=0,164$), de az arany markeres karon kevesebb betegnek kellett gyógyszerrel alkalmazni a mellékhatások miatt.



22. ábra: Késői kumulatív \ge grade 2-es gasztrointesztinális (GI) mellékhatásmentes túlélés a képvezérlés technikájának függvényében

Az elvégzett korrelációs analízis során nem sikerült összefüggést kimutatnunk a GI/UG mellékhatások súlyossága és a védendő szervek dózisterhelése, a HT hossza, vagy a sugárkezelés előtti TURP műtétek között.

6. Megbeszélés

A 20. század második felében a prosztaták sugárkezelésében a külső sugárterápia töltötte be a fontosabb szerepet a brachyterápiához képest. Az akkor használatban lévő besugárzó készülékek és betegbeállítási pontatlanságokat ellenőrző rendszerek birtokában a legnagyobb alkalmazott dózis 66 Gy volt. A fő, dózisznövelést korlátozó tényező a prostata mögött elhelyezkedő rektum elülső falának a dózisterhelése volt és az ezzel járó radiogén gasztrointesztinális (GI) toxicitás, rektális gyulladás, vérzés, fekély. Az újabb lineáris gyorsítók és fejlettebb tervezési rendszerek bevezetésével párhuzamosan megjelentek a magasabb dózist alkalmazó prospektív, randomizált vizsgálatok a 21. század első évtizedében. Négy fontosabb randomizált tanulmány jelent meg a témában, mindegyiknél 3D-CRT technikát használtak a besugárzások kivitelezésére.

Kuban és mtsai. (28) 301 beteget vontak be prospektív, randomizált vizsgálatukba. 3D konformális teleterápiával 70Gy/2Gy vs.78Gy/2Gy dózist alkalmaztak. Kilenc éves medián követési idő után a klinikai- és biokémiai relapszusmentes túlélés aránya 59% vs. 78% ($p=0,004$) volt a 70 Gy vs. 78 Gy dózissal kezelt karokon. A késői grade 3-as GI mellékhatások előfordulása szignifikánsan nagyobb volt a magasabb dózisú karon (7% vs. 1%, $p=0,018$).

Zietman és mtsai. (30) a 70,2Gy/1,8Gy vs. 79,2Gy/1,8Gy dózist hasonlítottak össze randomizált tanulmányukban. A nagyobb dózisokat protonbesugárzással adták. Az 5 éves biokémiai relapszusmentes túlélés a 79,2 Gy dózist kapott betegeknél szignifikánsan jobb volt (91,3% vs. 78,8%, $p<0,05$). Ugyanakkor több késői grade 3-as GI mellékhatást észleltek a növelt dózissal kezelt betegeknél ($p=0,004$).

A másik két vizsgálatban is hasonló eredményekről számoltak be. Nagyobb dózis alkalmazásával a klinikai eredmények szignifikáns javulása mellett több grade 3-as GI toxicitás jelentkezett (29,55). A grade 3-as UG mellékhatások arányát a nagyobb dózis nem befolyásolta egyik vizsgálatban sem.

Ezt követően egyre szélesebb körökben kezdték használni az inverz besugárzástervezésen alapuló IMRT-t, ami az utóbbi 10 évben hazánkban is átvette a 3D-CRT helyét. Nagy konformitásának köszönhetően az IMRT segítséget nyújt a dóziszemelésben a védendő szervek dózisterhelésének növelése nélkül.

2007-ben Vora és mtsai. (125) tanulmányukban 5 éves biokémiai túlélést közöltek 3D-CRT-vel (n=271) és IMRT-vel (n=145) kezelt betegeiknél. Előző technikánál 68,4 Gy (tartomány: 66,0–71,0 Gy), utóbbinál 75,6 Gy dózist (tartomány: 70,2–77,4 Gy) alkalmaztak. Az 5 éves biokémiai relapszusmentes túlélés aránya a 3D-CRT vs. IMRT összehasonlításban szignifikánsan jobb volt IMRT-vel (74,4% vs. 84,6%, $p=0,033$).

Egy chicagói munkacsoport retrospektíven dolgozta fel a saját osztályukon sugárkezelt betegek mellékhatásait. 1998 és 2005 között 355 betegnél 3D-CRT és 106 betegnél IMRT technikát használtak. A késői GI mellékhatások ritkábban alakultak ki az IMRT karon ($p<0,001$), és regressziós analízis alapján az IMRT volt az egyetlen prediktív faktora a késői GI toxicitásnak. Az UG mellékhatások arányát és súlyosságát az alkalmazott sugárterápiás módszer nem befolyásolta (126).

Wortel és mtsai (127) prospektív, nem randomizált vizsgálatában hasonlították össze az IG-IMRT-vel és 3D-CRT-vel kezelt betegek késői mellékhatásait. Az alkalmazott dózis mindkét karon egységesen 78Gy/2Gy volt. Az IG-IMRT-s betegcsoportnál az 5 éves kumulatív grade ≥ 2 GI mellékhatások aránya 24,9%, a 3D-CRT-s betegcsoportnál 37,6% ($p<0,005$) volt. Az IMRT szignifikánsan csökkentette a proktitiszes esetszámot ($p<0,001$), miközben a késői UG toxicitás hasonló volt a két karon.

Az RTOG 0126 randomizált vizsgálat 2002 és 2008 között bevont betegeken a dóziseszkaláció hatását vizsgálta a mellékhatásokra és a daganatkontrollra vonatkozóan. Eleinte 3D-CRT technikát használtak, 2003-tól protokollmódosítást követően pedig IMRT-t vezettek be. Összesen 1532 beteget vontak be, az IMRT-val adott dózis 79,2 Gy volt 1,8 Gy-s frakciókkal. Az emelt dózisú karon 763 beteg adatait elemezték, közülük 491 3D-CRT, 257 pedig IMRT technikával kapta a kezelést. A dozimetriai elemzést követően megállapították, hogy a rektumra és húgyhólyagra vonatkozó V65, V70 és V75 értékek szignifikánsan alacsonyabbak voltak ($p<0,0001$) az IMRT-vel kezelt betegeknél. Húgyhólyag esetén a V65, V70 és V75 értéke 25,3%, 22,2%, 17,7% volt a 3D-CRT-vel és 19,7%, 16,6%, 13,1% az IMRT-vel kezeltknél, a megfelelő sorrendben. A rektum V65, V70 és V75 értékei 27,4%, 21,7%, 15,8% voltak a 3D-CRT-t kapottknál és 23,0%, 18,2% és 13,0% az IMRT-vel kezeltknél.

Statisztikailag szignifikáns különbséget mutattak ki a \geq grade 2 késői GI mellékhatásokban az IMRT javára ($p=0,039$). Többváltozós elemzés alapján az IMRT használata 26%-kal csökkentette a késői $>$ grade 2 GI mellékhatások előfordulási

arányát. A késői grade 3-4 UG toxicitás szempontjából nem sikerült különbséget kimutatni a két modalitás között (128).

Egy meta-analízis során 23 tanulmány eredményeit összegezték (n=9556). A klinikai eredmények mellett a GI és UG mellékhatásokat is elemezték. IMRT-s kezeléssel a 3D-CRT-s kezeléshez képest csökkent az akut grade 2-4 GI toxicitás (kockázati arány (HR)=0,59, 95% CI, 0,44–0,78), a késői grade 2-4 GI toxicitás (HR=0,54, 95% CI, 0,38–0,78), a rektális vérzés (HR=0,48, 95% CI, 0,27–0,85), illetve javult a biokémiai kontroll (HR=1,17, 95% CI, 1,08–1,27). Az IMRT és 3D-CRT technika hasonló eredményeket hozott a teljes túlélés és a késői UG mellékhatások vonatkozásában (129). A felsorolt nagy betegszámú retrospektív, prospektív, randomizált vizsgálatokból és meta-analízisekből származó eredmények alapján megállapítható, hogy az IMRT egy korszerű besugárzási technika, amely nagy konformálitása révén javíthatja a daganatkontrollt és nagyobb dózisok alkalmazása mellett is kevesebb akut és késői GI mellékhatásokat okoz, mint a 3D-CRT. A késői UG toxicitás a dóziseszkalációk mellett sem mutat emelkedést IMRT-s besugárzásoknál.

A prosztatarák teleterápiájában alkalmazott nagyobb terápiás dózisok és fejlettebb besugárzási technikák pontosabb betegbeállítást ellenőrző rendszerek használatát teszik szükségessé. Képzőképző módszerekkel folyamatosan gyűjthetünk információt a céltérfogat kezelés előtti térbeli helyzetéről, ezáltal lehetőségünk nyílik a betegbeállítási pontatlanságok javítására. Ezt hívjuk képvezérelt sugárterápiának (IGRT). Anatómiai elhelyezkedéséből adódóan a prosztata pillanatnyi helyzetét leginkább a rektum és a húgyhólyag teltsége határozza meg, amely független a bőrjelektől és csontos strukturáktól. de Crevoisier és mtsai. (130) a rektum teltségi állapotának a klinikai eredményekre gyakorolt hatását vizsgálta 127 betegnél. Megállapították, hogy a szimuláció idejében telt rektum 29%-kal csökkent az 5 éves biokémiai kontrollt a prosztatarákos betegek külső sugárkezelése során.

Gill és mtsai. (131) prospektív, nem randomizált tanulmányukban 275 IGRT-vel és anélkül kezelt beteg mellékhatásait hasonlították össze. 78Gy/2Gy dózis alkalmazása mellett azt állapították meg, hogy IGRT mellőzése szignifikánsan növeli a \geq grade3-asgyakori vizelést (23% vs. 7%), és a \geq grade 2-es hasmenést.

Zelefsky és mtsai. (132) további értékes eredményeket közöltek az IGRT hasznosságáról. Azonos dózis (86,4Gy/1,8Gy) mellett 186 betegnél arany markeres

IGRT-t végeztek, 190 betegnél pedig nem történt IGRT. Majdnem 3 éves medián követés után az IGRT-vel és nemIGRT-vel kezelt karokon a késői grade ≥ 2 UG mellékhatások aránya 10% és 20% ($p=0,05$) volt. A nagy kockázatú betegeknél a biokémiai kontroll is szignifikánsan jobb volt IGRT alkalmazásával (97% vs. 77,7%; $p = 0,05$).

Meg kell jegyezni, hogy randomizált adatok még hiányoznak az IGRT klinikai eredményekre és toxicitásra gyakorolt hatásairól, de az eddigi prospektív és retrospektív adatok alapján az IGRT alkalmazása csökkenti a mellékhatások előfordulási arányát és súlyosságát, illetve javíthatja a daganatkontrollt. Prosztatadaganatok külső sugárkezelésében több fajta IGRT-s módszer használható. Az arany markerek alkalmazása a modern sugárterápiában az egyik legelterjedtebb és az egyik legpontosabb képvezérlést biztosító, betegbeállítást ellenőrző módszer. Külföldön az arany marker alapján történő betegbeállítás módszerét már a 90-es évek végén leírták (133,134). Ezt követően egyre több publikáció jelent meg a módszer alkalmazásáról és a beültetés utáni várható szövődményekről (135,136).

Figyelembe véve a többi, nem invazív IGRT-t használó módszert (kV-, MV-os CBCT, hasi UH alapú IGRT) az arany marker beültetés invazivitása miatt elengedhetetlen a módszer biztonságának és alkalmazhatóságának a felmérése. A markerek beültetése történhet a végbélen vagy a gát bőrén keresztül. Tudomásunk szerint eddig összesen 3 vizsgálatban számoltak be a transzperineális beültetés mellékhatásairól és szövődményeiről (75,136,137).

A gáton keresztüli marker implantációval szerzett első tapasztalatok leírása Henry és mtsai.-tól (136) származik. Prospektív vizsgálatukban 12 betegnél végeztek markerbeültetést. Három esetben jegyezték fel véres vizeletet, 1-1 esetben véres ondót és véres székletet. A lokális érzéstelenítés ellenére 3 beteg elviselhetetlennek tartotta a beavatkozást. Fertőzést nem észleltek.

Egy 2018-ban közölt olasz vizsgálatban 101 betegnél transzperineális arany marker beültetést végeztek és az adatokat retrospektív módon gyűjtötték. Profilaktikus antibiotikumot nem használtak. Egy beteg (1%) számolt be véres vizeletről. Véres széklet, véres ondó, fertőzés vagy új vizelési panasz nem fordult elő (137).

Moman és mtsai. (75) publikálták a legnagyobb számú marker implantációról szóló tanulmányt. Összesen 914 páciensnél végeztek marker implantációt antibiotikus

profilaxis mellett. Az első 402 beültetést urológusok és radiológusok transzrektálisan végezték el, utána gyakorlati okok miatt a sugárterapeuták 512 esetben transzperineálisan ültették be a markereket. A retrospektív adatgyűjtés feldolgozása után uro-szepszist csak a transzrektális karon észleltek, összesen 2 esetben. A transzperineális karon 36 beteget prospektíven követték és életminőség kérdőívet töltettek ki velük. A betegek válasza alapján a beavatkozás nem okozott életminőség romlást és nem okozott érdemi mellékhatásokat.

Langenhuisen és mtsai.(73) 209 betegnél képezérelt külső sugárkezelés előtt transzrektálisan 4-4 arany markert helyeztek a prosztatába antibiotikus profilaxis mellett. A beültetéshez a betegeknél periprosztatikus idegblokádát végeztek. Retrospektíven, kérdőívek segítségével mérték a szövődeményeket. Az enyhe vizeleti panaszok, a láz, a 3 napnál tartósabb hematuria, a hematospermia, a rektális vérzés aránya sorrendben 1,9%, 1,9%, 3,8%, 18,5% és 9,1% voltak. Egy 10-es skálán a betegek átlagosan 3,2-re értékelték a beültetés során érzett fájdalmat. Megállapították, hogy a transzrektális markerbeültetés biztonságos és a betegek számára jól viselhető beavatkozás.

Egy retrospektív ausztrál vizsgálat keretében 234 betegnél végeztek transzrektális arany marker-beültetést, lokális idegblokád mellett. A kitöltött kérdőívek alapján a betegek 10%-a tapasztalt véres ondót, 12,5%-a véres vizeletet, 11%-a véres székletet, 11%-a új dysuriás panaszokat, 3%-ban urogenitális infekció alakult ki. A véres széklet miatt 1 betegnél transfúziót kellett végezni, másik 5 betegnél a vérzés 2 hétnél tovább tartott. A legsúlyosabb szövődmény egy életet veszélyeztető grade 4-es szepszis volt, amely 1 betegnél alakult ki (58). A beültetés során érzett fájdalom megítélésére a Wong-Baker osztályozási rendszert használták (138), ahol a fájdalmat 0-5-ig terjedő skálán lehetett értékelni. A betegek átlagosan 1,1-es pontszámmal jellemezték a fájdalmat. Összehasonlítva a prosztatapiopszia után érzett fájdalommal, a markerbeültetést a betegek 68%-a kevésbé fájdalmasnak, 19%-a hasonlóknak, 13%-a fájdalmasabbnak tartotta.

Igdem és mtsai. (74) szintén retrospektív kérdőívek alapján vizsgálták a transzrektális markerbeültetés szövődményeit 135 betegnél. Hematuriát 15 %-ban, rektális vérzést 4%-ban, lázat 2%-ban észleltek. A fájdalom megítélésére ők is a Wong-Baker

osztályozási rendszert használták, az átlagos pontszám 1,7 volt. A szerzők a módszert biztonságosnak és a klinikai rutinban alkalmazhatónak tartották.

Egy másik retrospektív ausztrál tanulmányban 285 beteg által jelentett mellékhatásokat közöltek (76). Összesen 22 (7,7%) esetben uro-infekció miatt antibiotikus kezelést kellett adni, 8 beteg (2,8%) urogenitális fertőzés miatt kórházi ellátásban részesült.

Az arany marker-beültetés okozta mellékhatásokról eddigi közölt fontosabb, nagyobb betegszámú tanulmányokat a 19. táblázatban összegeztem.

19. táblázat: Arany marker implantáció után előforduló mellékhatásokat és szövődményeket közlő fontosabb tanulmányok.

Szerző	Beteg- szám	Beültetés technikája	Követés	AB	Véres széklet (%)	Véres vizelet (%)	Véres ondó (%)	Dizúria (%)	Infekció (%)
Henry (136)	12	TP	Prosp.	Nem	8,3	25	8,3	16	0
Langenhuijsen (73)	209	TR	Retrosp.	Igen	9,1	3,8	18,5	6,2	6,2
Linden (139)	98	TR	Retrosp.	Igen	0	0	0	0	0
Igdem (74)	135	TR	Retrosp.	Igen	4	15	NA	0	2
Moman (75)	36	TP	Prosp.	Igen	0	39	25	0	11
Gill (58)	234	TR	Retrosp.	Igen	12	13	10	16	3
Fawaz (140)	169	TR	Retrosp.	Igen	NA	NA	NA	NA	1,2
Kably (141)	75	TR	Retrosp.	Igen	NA	NA	NA	NA	2,6
Loh (76)	285	TR	Retrosp.	Igen	NA	NA	NA	NA	7,7
De Cicco (137)	101	TP	Retrosp.	Nem	0	1	0	0	0
Jelen tanulmány	300	TP	Prosp.	Nem	0	14	4	0	0
Összes beteg	1654	-	-	-	0-12	0-39	0-25	0-16	0-11

AB = antibiotikum, TP = transzperineális, TR = transzrektális, retrosp. = retrospektív, prosp. = prospektív, NA = nincs adat.

Tudomásunk szerint tanulmányunk az első olyan vizsgálat, amely prospektíven gyűjtött adatok feldolgozásával nagyszámú beteg bevonásával közölt adatokat a transperineális arany markerbeültetés által okozott mellékhatásokról és peri-, illetve posztoperatív szövődményekről. Tekintettel a korábbi vizsgálatokban történt retrospektív adatgyűjtésre és adatfeldolgozásra, a közlemények eredményeiben fennáll a mellékhatások és szövődmények alul- vagy túlértékelésének a lehetősége. Vizsgálatunkban a betegek a beültetés napján kapták meg a kérdőívet, és 7-10 nap elteltével kitöltve, személyesen szolgáltatották vissza azt a beültetést végző orvosnak. Ezáltal lehetőségünk volt az esetleges szövődmények időbeni felismerésére és ellátására.

A marker implantáció legkomolyabb szövődménye a bakteriális szepszis. Az antibiotikus profilaxis egy elfogadott módja a fertőzés megelőzésének. A prosztatabiopszia és markerbeültetés közötti hasonlóságból kiindulva a fertőzések megítélésére felhasználhatjuk a hosszabb követési idővel rendelkező prosztatabiopsziás vizsgálatok eredményeit. Az Amerikai Urológiai Társaság a prosztatabiopszia előtti antibiotikus profilaxis a fluoroquinolon használatát javasolja. A tanulmányok alapján az uro-szepszis legszignifikánsabb rizikófaktora a székletben lévő fluoroquinolon rezisztens törzsek jelenléte (141-144). Prosztatabiopszia után előforduló fertőzések kórokaként az esetek 50-90%-ában ezek a törzsek tehetők felelőssé. Az fluoroquinolon profilaktikus használata a rezisztenciát ezekben az esetekben tovább fokozza.

Vizsgálatunkban 300 implantációt követően lázat, fertőzést, szepszist vagy egyéb gyulladásos elváltozást nem észleltünk. Eredményeink alapján a transzperineális módszerünk egyik fő előnye a bakteriális fertőzések elkerülése profilaktikus antibiotikumok használata nélkül.

Betegeink közül senkinél sem fordult elő rektális vérzés vagy új vizelési panasz. Véres ondót, illetve véres vizeletet 4%, illetve 14%-ban észleltünk, ami hasonló az irodalomban közölt eredményekhez (0-25%, illetve 0-39%). A hemorrhágiás panaszok spontán múltak, gyógyszeres kezelést vagy kórházi ellátást nem igényeltek.

Anyagunkban a fájdalmat a betegek 4,6-os átlagos pontszámmal értékelték, amely hasonló a szintén 10-es skálát használó tanulmány eredményeihez (73). Irani és mtsai. (145) 81 betegnél végeztek prosztatabiopsziát. Betegeik 10-es skálán átlagosan 3,2-es értékkel jellemezték az átélt fájdalmat, ami hasonló a mi eredményünkhöz. A minimális

különbségek a felsorolt vizsgálatok retrospektív adatgyűjtésével magyarázható. Háromszáz betegből 87 (29%) érzett bármilyen fájdalmat a beavatkozás után, ami átlagosan 1,5 napig (tartomány: 1-5 nap) tartott. Egyik betegnek sem kellett fájdalomcsillapítót használnia a beültetést követően.

Betegeink összehasonlították a prosztatapiopszia során tapasztalt fájdalmat a beültetés okozta fájdalommal. A betegek 66%-ának kevésbé vagy ugyanúgy fájt a beültetés, mint a biopszia, mindössze 27%-nak fájt jobban (a betegek 7%-a altatásban végzett biopszia miatt nem tett összehasonlítást). Ez az eredmény azzal magyarázható, hogy a biopszia során több (6, 10 vagy 12) alkalommal szúrnak, míg markerbeültetés során általában csak háromszor. A biopsziával való összehasonlítást fontosnak tartottuk, mivel a betegnek a biopszia során érzett fájdalom mértéke ismerős és így a beültetés előtt a fenti adatok használatával felkészíthetjük őket a várható fájdalomra.

Az arany markeres IGRT során naponta, kezelés előtti („on-line”) betegbeállítás ellenőrzést végeztünk és a beállítási pontatlanságokat az első 34 beteg kezelése kapcsán feljegyeztük. Az osztályunkon elvégzett IGRT-s kezelésekre jellemző szisztematikus, illetve random hibák felhasználásával a jól ismert és széles körben használt Van Herk képlet (120) alapján kiszámoltuk a CTV-PTV biztonsági zónát. Összegyűjtött adataink alapján azt a következtetést vontuk le, hogy arany markerek alapján végzett napi IGRT-vel a prosztatarákos betegek külső besugárzása során 5 mm-es biztonsági zónát kell adnunk a CTV köré, hogy megkapjuk a CTV megfelelő besugárzásához szükséges PTV-t.

A kV-os és MV-os CBCT alapú IGRT protokollunk alapján alkalmazott mérési gyakorisághoz is kiszámoltuk a CTV-PTV biztonsági zónát kismencedei és prosztatata-besugárzásoknál. Az eredményeinket közöltük (70), a kapott CTV-PTV margót 2012. óta rutinszerűen használjuk a klinikai gyakorlatunkban.

Az arany markerek költsége jelenleg betegenként kb. 30.000 Ft, ami a teljes sugárterápiás kúra értékének töredéke. Az arany markerek segítségével a napi képillesztés könnyebben végezhető el, így az kevésbé vizsgálófüggő, mint a térfogatra illesztett CBCT-vel, így a besugárzás pontosabban végezhető el, a mellékhatások csökkenthetőek. Az újabb technikával végzett korszerű, pontos besugárzások (IMRT) kivitelezése mindenképpen képvezérelt sugárkezelést igényel, optimális esetben napi betegbeállítás-korrekciónal. A lehetőségek közül az arany marker az egyik legpontosabb

és a leginkább költségkímélő módszer a képvezérelt sugárkezeléshez. Ezen kívül a napi arany markeres IGRT kisebb dózisterhelést jelent a beteg számára, mint a napi CBCT alapú IGRT. Mindezek alapján a módszer költséghatékonyságához aligha fér kétség.

A prosztatatarák sugárkezelésekor a daganat alacsony α/β értéke (1,5 Gy) miatt a hipofrakcionálás a lokális daganatkontroll és a késői mellékhatások vonatkozásában előnyös (146). A modern lineáris gyorsítók és tervezőrendszerek korszakában összesen 7 nagy betegszámú, randomizált vizsgálatban hasonlították össze a konvencionális frakcionálást (KF) a mérsékelt hipofrakcionálással (mHF) (35, 85-92). Az eredményeket a 2. és 3. táblázat foglalja össze. A felsorolt vizsgálatokból három „non-inferioritás” vizsgálat volt, ahol sem az 5 éves biokémiai relapszusmentes túlélésben sem a késői radiogén urogenitális (GU), illetve gasztrointesztinális (GI) mellékhatásokban nem találtak szignifikáns különbséget a két kar között. A másik 4 ún. „superioritás” vizsgálatban, amelyekben a késői mellékhatásokra izoeffektív dózist használtak, az 5 éves biokémiai relapszusmentes túlélés nem lett jobb az mHF karon. Érdeemes megjegyezni, hogy ezekben a vizsgálatokban akkor nem volt különbség a késői mellékhatások előfordulási arányában, amikor a frakciódózis 3 Gy alatti volt. Mindezek alapján a 3 Gy alatti frakciódóziást alkalmazó mHF a daganatkontroll és késői mellékhatások vonatkozásában is egyenértékűnek bizonyult a KF-val végzett kezeléssel. Az mHF a kezelési időt 2-4 héttel megrövidíti, csökkentve ezzel a betegek utazását és a gyorsítók terhelését.

Bár jelentős számú magas kockázatú beteget vontak be ezekbe a hipofrakcionált, randomizált tanulmányokba – egy vizsgálatot kivéve (Fox Chase)–kismedencei elektív besugárzást nem végeztek. Ebben a tanulmányban 303 beteg 76Gy/2Gydózisú sugárkezelést kapott a KF karon vagy 70,2Gy/2,7Gy dózist az mHF karon. A kismedencét nagy kockázat esetén 38 frakcióban 56 Gy-vel, illetve 26 frakcióban 50 Gy-vel látták el a két betegcsoportban. A medence sugárkezelése a késői mellékhatásokat nem befolyásolta. A grade 3-as GI mellékhatások előfordulási aránya 2% volt mindkét karon, grade 3-as UG toxicitást a KF és mHF karon 3,3%-ban és 4%-ban észleltek (91).

A kismedencei nyirokrégió besugárzásának jogosultsága nagy kockázatú prosztatadaganatos betegeknél továbbra is vitatott téma a szakirodalomban. Ebben a betegcsoportban az okkult, modern képalkotással nem kimutatható medencei

nyirokcsomóáttétek előfordulási valószínűsége viszonylag nagy (147). A nagyobb besugárzandó térfogat viszont nagyobb rizikót jelent a radiogén mellékhatások kialakulása szempontjából. Roach és mtsai. (49,148) prospektív randomizált vizsgálat keretében a kismedencei besugárzás szerepét vizsgálták. A bevont betegek többsége kis- és közepes kockázatú volt, ezért a progressziómentes túlélésben nem tudtak kimutatni szignifikáns különbséget. Később, a kockázati csoportok szerint értékelve az eredményeket, trendet találtak a jobb progressziómentes túlélésben azoknál a nagy kockázatú betegnél, akik kaptak kismedencei irradiációt.

Di Muzio és mtsai. (114) nemrég közölték az 5 éves klinikai eredményeket 211 közepes és nagy kockázatú beteg SIB-es, mérsékelten hipofrakcionált IG-IMRT-s kezeléséről. Prospektív tanulmányukban a medencére 51,8Gy/1,85Gy dózist alkalmaztak 28 frakcióban, a prosztatára 74,2Gy/2,65Gy dózist adtak SIB technikával. Az akut grade 2-es és 3-as UG, illetve GI mellékhatások előfordulási aránya 29% és 1,9%, illetve 6,2% és 0,5% volt, a megfelelő sorrendben. Késői grade ≥ 2 -es és grade ≥ 3 -as GI toxicitást 20,2%-ban és 5,9%-ban, késői grade ≥ 2 -es és grade ≥ 3 -as UG toxicitást 17%-ban és 6,3%-ban észleltek. Egy betegnél grade 4 mellékhatás miatt cisztekтомиát kellett elvégezni. Az 5 éves biokémiai progressziómentes túlélés medencei sugárkezeléssel 95% volt.

Franzese és mtsai. (115) is prospektív módon vizsgálták a medencei sugárkezelés hatását a biokémiai kontrollra és a késői mellékhatásokra. Az mHF során SIB-bel kezeltek 90 beteg prosztatáját. Huszonöt hónapos medián követés után késői grade 2-es és grade 3-as GI toxicitás 1%-ban és 0%-ban, késői grade ≥ 2 -es UG toxicitás 6%-ban és 1%-ban jelentkezett, a megfelelő sorrendben. A betegeknél 90%-os biokémiai kontrollt állapítottak meg.

SIB-es mérsékelt hipofrakcionálással végzett medencei kezelésekről több munkacsoport számolt be a szakirodalomban, különböző frakcionálási sémákkal. A jelenleg elérhető SIB technikával végzett, mérsékelten hipofrakcionált sugárkezelést alkalmazó vizsgálatokat, ahol kismedencei besugárzást is végeztek, a 20. táblázatban összegeztem.

20. táblázat: Kismedencei besugárzás mellett SIB technikával végzett mérsékelt hipofrakcionálás eredményei. Táblázat folytatása a következő oldalon.

Szerző	Beteg- szám	Összdózis/frakció dózis (Gy)	Kezelések száma	Medián követési idő (hónap)	Akut toxicitás grade ≥ 3 (%)		Késői toxicitás grade ≥ 3 (%)		Biokémiai kontroll (%)
					GU	GI	GU	GI	
McCammon (110)	30	kismedence: 50,4/1,8 prosztata: 70/2,5	28	24	0	3.3	0	10	-
Engels (111)	28	kismedence: 54/1,8 prosztata: 70,5/2,35	30	10	4	0	-	-	-
Adkison (112)	53	kismedence: 56/2 prosztata: 70/2,5	28	25	0	0	2	0	81
Alongi (113)	70	kismedence: 51,8/1,85 prosztata: 74,2/2,65	28	11	1	0	-	-	-
Pollack (91)	303	kismedence: 50/1,92 prosztata: 70,2/2,7	26	68	-	-	4	2	76.7
Di Muzio (114)	211	kismedence: 51,8/1,85 prosztata: 74,2/2,65	28	60	1.9	0.5	5.9	6.3	95

Szerző	Beteg- szám	Összdózis/frakció dózis (Gy)	Kezelések száma	Medián követési idő (hónap)	Akut toxicitás grade ≥ 3 (%)		Késői toxicitás grade ≥ 3 (%)		Biokémiai kontroll (%)
					GU	GI	GU	GI	
Franzese (115)	90	kismedence: 51,8/1,8 ondóhólyagok: 65,5/2,34 prosztata: 74,2/2,65	28	25	2	0	1	0	90
Chang (116)	55	kismedence: 50,4/1,68 ondóhólyagok: 54/1,8 prosztata: 72/2,4	30	24	-	-	6	2	96
Magli (117)	41	kismedence: 50/2 ondóhólyagok: 56,25/2,25 prosztata: 67,5/2,7	25	60	0	0	0	0	95
Jelen vizsgálat (108)	162	kismedence: 50,4/1,8 ondóhólyagok: 57,4/2,05 prosztata: 70/2,5	28	30	1	1	4	5	98
Összes beteg	1043	kismedence: 50-56 ondóhólyagok: 54-57,4 prosztata: 67,5-74,2	25-30	10-68	0-4	0-3,3	0-6	0-10	76,7-98

Jelen vizsgálatunkban grade 4-es mellékhatást nem tapasztaltunk. A 162 kezelt betegünkben 1-1 betegnél (0,6%) alakult ki korai grade 3-as GI és UG mellékhatás. Késői grade 3-as GI és UG toxicitást 8 (5%) és 6 (4%) betegnél figyeltünk meg. A harminc hónapos biokémiai relapsszusmentes túlélés kiváló volt (98 %). Klinikai eredményeink és a mellékhatások előfordulási aránya a szakirodalomban található, hasonló frakcionálási sémákkal és dózissokkal végzett tanulmányok eredményeivel összemérhető. Meg kell jegyezni, hogy a betegek jelentős része nagy kockázatú besorolás miatt a 2-3 éves HT-t még nem hagyták abba.

Statisztikai elemzéseink alapján a nagy kockázatú betegeknél végzett kismedencei besugárzás és akut, illetve késői mellékhatások gyakorisága vagy súlyossága között szignifikáns összefüggést nem tudtunk kimutatni. A nagyobb besugárzott térfogat ellenére a kismedencei nyirokcsomó régiók sugárkezelése a GI mellékhatások arányát nem növelte. Véleményünk szerint ez a magas konformálást biztosító IMRT-nek és a megfelelő betegbeállítási pontosságot biztosító képvezérlési módszereinknek köszönhető. Eredményeink alapján nem volt szignifikáns különbség a közepes és nagy kockázatú betegek biokémiai kontrollja között, ami közvetetten arra utalhat, hogy a nagy kockázatnál végzett kismedencei nyirokrégió elektív besugárzása hasznos lehet. Az alkalmazott IGRT fajták és GI/UG mellékhatások előfordulási aránya között nem volt korreláció, ami megerősíti az arany markeres és CBCT alapú IGRT-s protokolljaink alaposságát. Az eltérő CTV-PTV biztonsági zónák miatt az arany marker alapú IGRT karon kevesebb GI mellékhatásokra számítottunk, véleményünk szerint a különbség kimutatásához nagyobb betegszám szükséges.

Eredményeink alapján szignifikáns korrelációt mutattunk ki az akut UG/GI mellékhatások és késői kumulatív UG/GI mellékhatások között ($p < 0,05$).

A késői toxicitással és biokémiai kontrollal kapcsolatos hosszú távú következtetések levonásához további betegkövetés szükséges. Prospektív vizsgálatunk egyik hiányossága, hogy randomizált módon ezt a frakcionálási sémát nem hasonlítottuk össze a KF-val. Továbbá, a vizsgálat értékét némiképp csökkentő tényező, hogy a mellékhatások osztályozását a kezelőorvos végezte, ami növeli az értékelés szubjektivitását és eltérhet a betegek által értékelt mellékhatások arányától és súlyosságától.

Az általunk választott kezelési sémát a betegek jól tolerálták. A teljes kezelési időt több mint 2,5 héttel sikerült lerövidíteni a hagyományos frakcionálás végzett kezelési időhöz képest, ami egyaránt előnyös a leterhelt sugárterápiás centrumoknak és a bejáró betegeknek is.

7. Következtetések:

1. Prospektív vizsgálat keretében 2011-ben hazánkban először vezettük be az arany markerbeültetést a prosztaták képvézérelt külső sugárkezeléséhez. A módszert azóta rutinszerűen alkalmazzuk a klinikai munkánkban.

2. A beültetés okozta mellékhatások, peri- és posztoperatív szövődmények ritkák voltak, maradandó károsodást nem észleltünk. Véres vizeletet, véres ondót ritkán tapasztaltunk, vérzéscsillapító gyógyszert nem kellett alkalmazni, a tünetek minden esetben spontán múltak. Rektális vérzés nem fordult elő. Profilaktikus antibiotikum használata nélkül sem észleltünk fertőzést, lázat vagy szepszist. A fájdalom miatt nem kellett elhalasztani a beavatkozást és fájdalomcsillapító gyógyszert sem kellett adni. A betegek 2/3-a szerint az implantáció nem fáj jobban, mint a prosztatatabiopszia.

3. Arany markeres napi IGRT használatával a CTV-PTV biztonsági zónát 8 mm-ről 5 mm-re csökkentettük. A céltérfogatcsökkentés a mellékhatások előfordulási arányát csökkentheti.

4. Az intézetünkben rendelkezésre álló személyi és tárgyi feltételek segítségével 2015-ben Magyarországon először végeztünk mérsékelt hipofrakcionálást SIB technikával. Ezt a frakcionálási sémát azóta rutinszerűen használjuk.

5. Mérsékelt hipofrakcionálással 162 betegünk biokémiai relapsszusmentes túlélése 30 hónapos medián követési időnél 98% volt, ami megfelel az irodalmi adatoknak. Magas kockázatú betegek kismedencei besugárzása ellenére az akut és késői GI mellékhatások aránya elfogadható volt. Akut grade 3-as UG, GI toxicitást 0,6%-ban észleltünk. Késői grade 2-es UG és GI mellékhatások miatt a betegek 13%-a és 6%-a gyógyszeres kezelést kapott. Késői grade 3-as UG és GI toxicitás miatt a betegek 4% és 5%-ában történt orvosi műszeres beavatkozás. Grade 4 mellékhatás nem fordult elő. A kezeléseink által kiváltott radiogén mellékhatások aránya a nemzetközi adatokhoz hasonló.

6. Statisztikai elemzéseink szignifikáns összefüggést mutattak ki az akut és késői kumulatív UG/GI mellékhatások között. A kismedencei besugárzás a GI mellékhatások arányát nem növelte. Nem találtunk összefüggést a GI, UG mellékhatások

gyakorisága/súlyossága és korábbi urológiai műtétek, az IGRT fajtája és a HT hossza között.

8. Összefoglalás

Tudományos munkánk során a prosztatába ültetett arany markerek alkalmazásának bevezetését tűztük ki célul, a prosztatarákos betegek képvezérelt sugárkezeléséhez (IGRT), illetve a korai és késői radiogén mellékhatások vizsgálatát prosztata-daganatos betegek intenzitásmodulált (IMRT), mérsékelt hipofrakcionált külső sugárkezelése során szimultán integrált „boost” (SIB) technikával.

2011. 11. és 2016. 04. között helyi érzéstelenítésben 300 prosztatata tumoros beteg prosztatájába ültettünk be 3 arany markert a gát felől szúrt tűkön át, helyi érzéstelenítésben. Az első 34 betegnél feljegyzett beállítási eltérésekből meghatároztuk a klinikai céltér fogat (CTV) – tervezési céltér fogat (PTV) között szükséges biztonsági zónát. Arany markerek beültetését követően egy betegnél sem tapasztaltunk lázat vagy infekciót. A kérdőívek alapján senkinek sem volt nehézzvizeleése vagy rektális vézése a beültetés után. A vizsgált betegek közül tizenkettőnek (4%) volt véres ondója és negyvenháromnak (14%) véres vizelete. A beavatkozást a betegek jól tolerálták, a szövődmények mérsékelték voltak, a módszer a klinikai gyakorlatban biztonsággal végezhetőnek adódott. 2010 beteg kezelése előtt képi verifikációt készítettünk a betegbeállítás pontosságáról és összesen 6030 eltérés-adatot értékeltünk. Van Herk képlete alapján a szükséges CTV-PTV biztonsági zóna minden irányban 5 mm-ben határoztuk meg.

2015 és 2017 között 162 közepes és nagy kockázatú prosztata-daganatos beteget prospektív klinikai protokoll szerint kezeltünk IMRT-vel, SIB-es technikával a következő frakcionálási séma szerint: medence: 50,4/1,8 Gy (EQD2=50 Gy), prosztatata + vesicula seminalisok: 57,4/2,05 Gy (EQD2=58 Gy), prosztatata: 70/2,5 Gy (EQD2=80 Gy). A SIB-es sugárkezelés időtartama 5 hét és 3 nap volt (heti 5 frakció). A medián követési idő 30 hónap volt. Korai grade 3-as GI és UG mellékhatás 1-1%-ban fordult elő. Késői grade 3-as GI és UG mellékhatások gyakorisága 5% és 4% volt. Grade 4-es vagy 5-ös mellékhatást nem észleltünk. A biokémiai relapszusmentes túlélés 98%, a daganatspecifikus túlélés 99% volt. A mérsékelt hipofrakcionálás SIB-es technikával biztonságos és jól tolerálható kezelésnek bizonyult. A teljes kezelési idő a hagyományos frakcionáláshoz képest több mint két héttel megrövidült. A korai és késői radiogén mellékhatások mérsékelték voltak, grade 3-as mellékhatásokat ritkán tapasztaltunk. A biokémiai relapszusmentes túlélés kiváló volt.

9. Summary

The first aim of this prospective study was to demonstrate the feasibility and present the complications of transperineal fiducial marker implantation in prostate cancer patients undergoing image-guided radiotherapy (IGRT). The second one was to evaluate the acute and late toxicity using moderately hypofractionated, intensity-modulated radiotherapy (IMRT) with a simultaneous integrated boost (SIB) to prostate for patients with intermediate and high risk prostate cancer.

Between November 2011 and April 2016, three radiopaque, gold-plated markers were implanted transperineally into the prostate of 300 patients with transrectal ultrasound guidance under local anaesthesia. In the first 34 patients values of the set up errors were recorded after each image co-registration to calculate adequate CTV-PTV margins. After the implantation of gold markers no patient experienced fever, infection, dysuria or rectal bleeding after implantation. Based on the questionnaires among the 300 patients, 12 (4%) had hematospermia, 43 (14%) hematuria. Transperineal gold marker implantation under local anesthesia was well tolerated, the complications were rare. The method can be performed safely in the clinical practice. Overall 6030 values of the patient set up errors were analyzed on 2010 on-line portal images of 34 patients. The CTV-PTV margin was calculated to be 5 mm in all directions using the van Herk formula.

From 2015 to 2017, 162 patients were treated with IMRT with SIB to the prostate. IMRT plans were designed to deliver 50.4 Gy in 28 fractions (1.8 Gy/fraction) to the pelvic lymph nodes (whole pelvis radiotherapy, WPRT) while simultaneously delivering 57.4 Gy in 28 fractions (2.05 Gy/fraction) to the seminal vesicles and 70 Gy in 28 fractions (2.5 Gy/fraction) to the prostate for high risk patients. The median follow-up time was 30 months. Acute grade 3 GI and GU toxicities occurred in 1% and 1%. Late grade 3 GI and GU side effects occurred in 5% and 4%, respectively. None of the patients developed grade ≥ 4 toxicity. Biochemical relapse free survival was 98%. IMRT with SIB technique using moderate hypofractionation to the prostate is a feasible treatment option for intermediate and high risk patients, associated with low rate of severe acute/late GU and GI toxicities. This technique provides shorter overall treatment time (5,5 weeks) compared to conventional fractionation (9 weeks). The biochemical relapse free survival was excellent.

10. Irodalomjegyzék

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. (2011) Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 61:69–90.
2. Kásler M, Ottó S. (2008) Európai és hazai kihívások az onkológiában. *Magy Onkol*, 52:21–33.
3. Nemzeti Rákregiszter adatai. <https://onkol.hu/nemzeti-rakregiszter/>
4. Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, Heilbrun LK, Cassin BJ, Pontes JJ, Haas GP. (1994) High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20–69: an autopsy study of 249 cases. *In Vivo*, 8:439–443.
5. Sanchez-Chapado M, Olmedilla G, Cabeza M, Donat E, Ruiz A. (2003) Prevalence of prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia in caucasian mediterranean males: an autopsy study. *Prostate*, 54:238–247.
6. Soos G, Tsakiris I, Szanto J, Turzo C, Haas PG, Dezso B. (2005) The prevalence of prostate carcinoma and its precursor in hungary: an autopsy study. *Eur Urol*, 48(5):739–744
7. Mohler J, Bahnson RR, Boston B, Busby JE, D'Amico A, Eastham JA, Enke CA, George D, Horwitz EM, Huben RP, Kantoff P, Kawachi M, Kuettel M, Lange PH, Macvicar G, Plimack ER, Pow-Sang JM, Roach M 3rd, Rohren E, Roth BJ, Shrieve DC, Smith MR, Srinivas S, Twardowski P, Walsh PC. (2010) NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw*, 8:162-200.
8. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank, K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. (1998) Biochemical outcome after radical prostatectomy external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*, 280:969-974.
9. Attard G, Parker C, Eeles R, Schröder F, Tomlins SA, Tannock I, Drake CG, de Bono JS. (2016) Prostate cancer. *Lancet*, 387:70–82.

10. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. (2016) Global cancer incidence and mortality rates and trends - an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 25:16–27.
11. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N. (2014) EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol*, 65:124–137.
12. Bujold A, Craig T, Jaffray D, Dawson LA. (2012) Image-guided radiotherapy: Has it influenced patient outcomes? *Semin Radiat Oncol*, 22:50–61.
13. Dawson LA, Sharpe MB. (2006) Image-guided radiotherapy: rationale, benefits, and limitations. *Lancet Oncol*, 7:848–858.
14. Moseley DJ, White EA, Wiltshire KL, Rosewall T, Sharpe MB, Siewerdsen JH, Bissonnette JP, Gospodarowicz M, Warde P, Catton CN, Jaffray DA. (2007) Comparison of localization performance with implanted fiducial markers and cone-beam computed tomography for on-line image-guided radiotherapy of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 67:942–953.
15. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. (2009) Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 74:1405–1418.
16. Smitsmans MH, de Bois J, Sonke JJ, Betgen A, Zijp LJ, Jaffray DA, Lebesque JV, van Herk M. (2005) Automatic prostate localization on cone-beam CT scans for high precision image-guided radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 63:975–984.
17. Verellen D, De Ridder M, Linthout N, Tournel K, Soete G, Storme G. (2007) Innovations in image-guided radiotherapy. *Nat Rev Cancer*, 7:949–960.
18. Graf R, Wust P, Budach V, Boehmer D. (2009) Potential of on-line repositioning based on implanted fiducial markers and electronic portal imaging in prostate cancer radiotherapy. *Radiat Oncol*, 4:13-16.
19. Kitamura K, Shirato H, Shimizu S, Shinohara N, Harabayashi T, Shimizu T, Kodama Y, Endo H, Onimaru R, Nishioka S, Aoyama H, Tsuchiya K, Miyasaka K. (2002) Registration accuracy and possible migration of internal

- fiducial gold marker implanted in prostate and liver treated with real-time tumortacking radiation therapy (RTRT). *Radiother Oncol*, 62:275–281.
20. Poggi M, Gant DA, Sewchand W, Warlick WB. (2003) Marker seed migration in prostate localization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 56:1248-51.
 21. Linden RA, Weiner PR, Gomella LG, Dicker AP, Suh DB, Trabulsi EJ, Valicenti RK. (2009) Technique of outpatient placement of intraprostatic fiducial markers before external beam radio-therapy. *Urology*, 73:881–6.
 22. Shinohara K, Roach M. (2008) Technique for implantation of fiducial markers in the prostate. *Urology*, 71:196–200.
 23. Fung AY, Enke CA, Ayyangar KM, Raman NV, Zhen W, Thompson RB, Li S, Nehru RM, Pillai S. (2005) Prostate motion and isocenter adjustment from ultrasound-based localization during delivery of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 61:984–92.
 24. Lattanzi J, McNeeley S, Hanlon A, Schultheiss TE, Hanks GE. (2000) Ultrasound-based stereotactic guidance of precision conformal external beam radiation therapy in clinically localized prostate cancer. *Urology*, 55:73–8.
 25. Serago CF, Chungbin SJ, Buskirk SJ, Ezzell GA, Collie AC, Vora SA. (2002) Initial experience with ultrasound localization for positioning prostate cancer patients for external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 53:1130–8.
 26. Kupelian P, Willoughby T, Mahadevan A, Djemil T, Weinstein G, Jani S, Enke C, Solberg T, Flores N, Liu D, Beyer D, Levine L. (2007) Multi-institutional clinical experience with the Calypso System in localization and continuous, real-time monitoring of the prostate gland during external radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 67:1088–98.
 27. Willoughby TR, Kupelian PA, Pouliot J, Shinohara K, Aubin M, Roach M 3rd, Skrumeda LL, Balter JM, Litzenberg DW, Hadley SW, Wei JT, Sandler HM. (2006) Target localization and real-time tracking using the Calypso 4D localization system in patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 65:528–34.
 28. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, Lee AK, Pollack A. (2008) Long-term results of the M.D. Anderson randomized

- dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 70:67-74.
29. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, Bonfrer JM, Incrocci L, Lebesque JV. (2006) Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol*, 24:1990-6.
 30. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ Jr, Miller DW, Adams JA, Shipley WU. (2005) Comparison of conventional-dose vs. high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA*, 294:1233-9.
 31. Brenner DJ, Hall EJ. (1999) Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 43:1095-101.
 32. Brenner DJ, Martinez AA, Edmundson GK, Mitchell C, Thames HD, Armour EP. (2002) Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low alpha/beta ratio), similar to late-responding normal tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 52:6-13.
 33. Dasu A, Toma-Dasu I. (2012) Prostate alpha/beta revisited - an analysis of clinical results from 14 168 patients. *Acta Oncol*, 51:963-74.
 34. Lee WR, Koontz BF. (2018) Moderate hypofractionation for prostate cancer. *Transl Androl Urol*, 7(3):321-329.
 35. Roach, M. III. (1993) Re: the use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol*, 150:1923-4.
 36. Roach M, Moughan J, Lawton CAF, Dicker AP, Zeitzer KL, Gore EM, Kwok Y, Seider MJ, Hsu IC, Hartford AC, Horwitz EM, Yamoah K, Jones CU, Michalski JM, Lee WR, Pisansky TM, Rabinovitch R, Rotman M, Pryzant RM, Kim HE, Thomas CR Jr, Shipley WU, Sandler HM. (2018) Sequence of hormonal therapy and radiotherapy field size in unfavourable, localised prostate cancer (NRG/RTOG9413): long-term results of arandomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 11:1504-1515.

37. Joniau S, Van den Bergh L, Lerut E, Deroose CM, Haustermans K, Oyen R, Budiharto T, Ameye F, Bogaerts K, Van Poppel H. (2013) Mapping of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. *Eur Urol*, 63:450–8.
38. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. (2002) Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol*, 167:1681–6.
39. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. (2002) Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol*, 168:514–8.
40. Wyler SF, Sulser T, Seifert HH, Ruszat R, Forster TH, Gasser TC, Bachmann A. (2006) Laparoscopic extended pelvic lymph node dissection for high-risk prostate cancer. *Urology*, 68:883–7.
41. Arenas LF, Füllhase C, Boemans P, Fichtner J. (2010) Detecting lymph nodes metastasis in prostate cancer through extended vs. standard laparoscopic pelvic lymphadenectomy. *Aktuelle Urol*, 41:S10–4.
42. Seaward SA, Weinberg V, Lewis P, Leigh B, Phillips TL, Roach M 3rd (1998) Improved freedom from PSA failure with whole pelvic irradiation for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 42:1055–62.
43. Seaward SA, Weinberg V, Lewis P, Leigh B, Phillips TL, Roach M 3rd. (1998) Identification of a high-risk clinically localised prostate cancer subgroup receiving maximum benefit from whole pelvic irradiation. *Cancer J Sci Am*, 4:370–7.
44. Pan CC, Kim KY, Taylor JM, McLaughlin PW, Sandler HM. (2002) Influence of 3D-CRT pelvic irradiation on outcome in prostate cancer treated with external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 53:1139–45.
45. Aizer AA, Yu JB, McKeon AM, Decker RH, Colberg JW, Peschel RE. (2009) Whole pelvic radiotherapy versus prostate only radiotherapy in the management of locally advanced or aggressive prostate adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 75:1344–9.
46. Milecki P, Baczyk M, Skowronek J, Antczak A, Kwias Z, Martenka P. (2009) Benefit of whole pelvis radiotherapy combined with neoadjuvant androgen

- deprivation for the high-risk prostate cancer. *J Biomed Biotechnol*, 2009:625394
47. Mantini G, Tagliaferri L, Mattiucci GC, Balducci M, Frascino V, Dinapoli N, Di Gesù C, Ippolito E, Morganti AG, Cellini N. (2011) Effect of whole pelvic radiotherapy for patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and long-term androgen deprivation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 81:721–6.
 48. Asbell SO, Martz KL, Shin KH, Sause WT, Doggett RL, Perez CA, Pilepich MV. (1998) Impact of surgical staging in evaluating the radiotherapeutic outcome in RTOP 77-06, a phase III study for T1bN0M0 (A2) and T2N0M0 (B) prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 40:769–82.
 49. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M, Uhl V, Kirsch R, Sneider M, Rotman M, Jones C, Asbell S, Valicenti R, Hahn S, Thomas CR Jr. (2007) An update of the phase III trial comparing whole-pelvic to prostate-only radiotherapy and neo-adjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 69:646–55.
 50. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, Richaud P, Lesaunier F, Le Prise E, Wagner JP, Hay MH, Beckendorf V, Suchaud JP, Pabot du Chatelard PM, Bernier V, Voirin N, Perol D, Carrie C. (2007) Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol*, 25:5366–73.
 51. Williams SG, Taylor JM, Liu N, Tra Y, Duchesne GM, Kestin LL, Martinez A, Pratt GR, Sandler H. (2007) Use of individual fraction size data from 3756 patients to directly determine the alpha/beta ratio of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 68:24-33.
 52. Hennequin C, Fumagalli I, Martin V, Quero L. (2017) Combination of radiotherapy and androgen deprivation therapy for localized prostate cancer. *Cancer Radiother*, 21:462-468.
 53. Diez P, Vogelius IS, Bentzen SM. (2010) A new method for synthesizing radiation dose-response data from multiple trials applied to prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 77:1066-71.

54. Lee AK. (2006) Radiation therapy combined with hormone therapy for prostate cancer. *Semin Radiat Oncol* 16:20-8.
55. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, Huddart RA, Jose CC, Matthews JH, Millar J, Moore AR, Morgan RC, Russell JM, Scrase CD, Stephens RJ, Syndikus I, Parmar MK. (2007) Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRCRT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 8:475-87.
56. Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P, Lawton C, Machtay M, Grignon D. (2001) Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 50: 1243-52.
57. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez Torecilla J, Pfeffer JR, Lino Cutajar C, Zurlo A, Pierart M. (2002) Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet*, 360:103-6.
58. Gill S, Li J, Thomas J, Bressel M, Thursky K, Styles C, Tai KH, Duchesne GM, Foroudi F. (2012) Patient-reported complications from fiducial marker implantation for prostate image-guided radiotherapy. *Br J Radiol*, 85:1011-1017.
59. Adamson J, Wu Q. (2010) Prostate intrafraction motion assessed by simultaneous kilovoltage fluoroscopy at megavoltage delivery. I: Clinical observations and pattern analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 78:1563-1570.
60. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, von Eschenbach AC, Kuban DA, Rosen I. (2002) Prostate cancer radiation dose response: Results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 53:1097-1105.
61. Langen KM, Jones DT. (2001) Organ motion and its management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 50:265-278.

62. Klayton T, Price R, Buyyounouski MK, Sobczak M, Greenberg R, Li J, Keller L, Sopka D, Kutikov A, Horwitz EM. (2012) Prostate bed motion during intensity-modulated radiotherapy treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 84:130–136.
63. Langen KM, Willoughby TR, Meeks SL, Santhanam A, Cunningham A, Levine L, Kupelian PA. (2008) Observations on real-time prostate gland motion using electromagnetic tracking. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 71:1084–1090.
64. Dawson LA, Sharpe MB. (2006) Image-guided radiotherapy: rationale, benefits, and limitations. *Lancet Oncol*, 7:848–858.
65. Morin O, Gillis A, Chen J, Aubin M, Bucci MK, Roach M 3rd, Pouliot J. (2006) Megavoltage cone-beam CT: system description and clinical applications. *Med Dos*, 31:51–61.
66. Pouliot J, Bani-Hashemi A, Chen J, Svatos M, Ghelmansarai F, Mitschke M, Aubin M, Xia P, Morin O, Bucci K, Roach M 3rd, Hernandez P, Zheng Z, Hristov D, Verhey L. (2005) Low-dose megavoltage cone-beam CT for radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 61:552–560.
67. Morin O, Gillis A, Descovich M, Chen J, Aubin M, Aubry JF, Chen H, Gottschalk AR, Xia P, Pouliot J. (2007) Patient dose consideration for routine megavoltage cone-beam CT imaging. *Med Phys*, 34:1819–1827.
68. Zhou J, Uhl B, Dewit K, Young M, Taylor B, Fei DY, Lo YC. (2010) Analysis of daily setup variation with tomotherapy megavoltage computed tomography. *Med Dosim*, 35: 31–7.
69. Juan-Senabre XJ, Lopez-Tarjuelo J, Conde-Moreno A, Santos-Serra A, Sanchez-Iglesias AL, Quiros-Higuera JD, de Marco Blancas N, Calzada-Feliu S, Ferrer-Albiach C. (2011) Uncertainties and CTV to PTV margins quantitative assessment using cone-beam CT technique in clinical application for prostate, and head and neck irradiation tumours. *Clin Transl Oncol*, 13: 819–25.
70. Major T, Ágoston P, Jorgo K, Polgár Cs. (2012) Képvézérelt sugárterápia klinikai alkalmazása daganatos betegek külső besugárzásánál. *Magy Onkol*, 56:258–265.

71. Jorgo K, Ágoston P, Major T, Polgár Cs. (2012) Kilovoltos CT-vel végzett betegbeállítás vizsgálata prosztatárakos betegek képzérelt külső besugárzásakor. *Magy Onkol*, 56:193–198.
72. Crook JM, Raymond Y, Salhani D, Yang H, Esche B. (1995) Prostate motion during standard radiotherapy as assessed by fiducial markers. *Radiother Oncol*, 37: 35–42.
73. Langenhuijsen JF, van Lin EN, Kiemeney LA, van der Vight LP, McColl GM, Visser AG, Witjes JA. (2007) Ultrasound-guided transrectal implantation of gold markers for prostate localization during external beam radiotherapy: complication rate and risk factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 69:671–676.
74. Igdem S, Akpınar H, Alco G, Ağaçayak F, Turkan S, Okkan S. (2009) Implantation of fiducial markers for image guidance in prostate radiotherapy: patient reported toxicity. *Br J Radiol*, 82:941–945.
75. Moman MR, van der Heide UA, Kotte AN, van Moorselaar RJ, Bol GH, Franken SP, van Vulpen M. (2010) Long-term experience with transrectal and transperineal implantations of fiducial gold markers in the prostate for position verification in external beam radiotherapy; feasibility, toxicity and quality of life. *Radiother Oncol*, 96:38–42.
76. Loh J, Baker K, Sridharan S, Greer P, Wratten C, Capp A, Gallagher S, Martin J. (2015) Infections after fiducial marker implantation for prostate radiotherapy: are we underestimating the risks? *Radiat Oncol*, 10:38–34.
77. Williamson DA, Roberts SA, Paterson DL, Sidjabat H, Silvey A, Masters J, Rice M, Freeman JT. (2012) *Escherichia coli* bloodstream infection after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: implications of fluoroquinolone-resistant sequence type 131 as a major causative pathogen. *Clin Infect Dis*, 54:1406–1412.
78. Steensels D, Slabbaert K, De Wever L, Vermeersch P, Van Poppel H, Verhaegen J. (2012) Fluoroquinolone-resistant *E. coli* in intestinal flora of patients undergoing transrectal ultrasound-guided prostate biopsy – should we reassess our practices for antibiotic prophylaxis? *Clin Microbiol Infect*, 18:575–581.

79. Jorgo K, Ágoston P, Szabó Z, Major T, Polgár Cs. (2014) A prosztatába ültetett aranymarkerek alkalmazásának bevezetése prosztatárákos betegek képvezérelt sugárkezeléséhez. A beültetés okozta mellékhatások ismertetése. *Magy Onkol*, 58:182-187.
80. Jorgo K, Péter Ágoston, Tibor Major, Csaba Polgar. (2017) Transperineal gold marker implantation for image-guided external beam radiotherapy of prostate cancer. A single institution, prospective study. *Strahlenther Onkol*, 193:452–45.
81. Loblaw A, Liu S, Cheung P. (2018) Stereotactic ablative body radiotherapy in patients with prostate cancer. *Transl Androl Urol*, 7(3):330-340.
82. Stish BJ, Davis BJ, Mynderse LA, McLaren RH, Deufel CL, Choo R. (2018) Low dose rate prostate brachytherapy. *Transl Androl Urol*, 7(3):341-356.
83. Mendez LC, Morton GC. (2018) High dose-rate brachytherapy in the treatment of prostate cancer. *Transl Androl Urol*, 7(3):357-370.
84. Shioyama Y, Tsuji H, Suefuji H, Sinoto M, Matsunobu A, Toyama S, Nakamura K, Kudo S. (2015) Particle radiotherapy for prostate cancer. *Int J Urol*, 22:33-9.
85. Wang JZ, Li XA, Yu CX, Di Biase SJ. (2003) The low alpha/beta ratio for prostate cancer: what does the clinical outcome of HDR brachytherapy tell us? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 57:1101-8.
86. Li XA, Wang JZ, Stewart RD, Dibiase SJ, Wang D, Lawton CA.(2008) Designing equivalent treatment regimens for prostate radiotherapy based on equivalent uniform dose. *Br J Radiol*, 81:59-68.
87. Lukka H, Hayter C, Julian JA, Warde P, Morris WJ, Gospodarowicz M, Levine M, Sathya J, Choo R, Prichard H, Brundage M, Kwan W. (2005) Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. *J Clin Oncol*, 23:6132-8.
88. Yeoh EE, Botten RJ, Butters J, Di Matteo AC, Holloway RH, Fowler J. (2011) Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate carcinoma: final results of phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 81:1271-8.

89. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, Krol S, van der Toorn PP, de Jager H, Alemayehu WG, Heemsbergen W, Heijmen B, Incrocci L. (2016) Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 17:464–74.
90. Arcangeli G, Saracino B, Arcangeli S, Gomellini S, Petrongari MG, Sanguineti G, Strigari L. (2017) Moderate hypofractionation in high-risk, organ-confined prostate cancer: final results of a phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol*, 35:1891-7.
91. Pollack A, Walker G, Horwitz EM, Price R, Feigenberg S, Konski AA, Stoyanova R, Movsas B, Greenberg RE, Uzzo RG, Ma C, Buyyounouski MK. (2013) Randomized trial of hypofractionated external beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*, 31:3860-8.
92. Hoffman KE, Voong, KR, Levy LB, Allen PK, Choi S, Schlembach PJ, Lee AK, McGuire SE, Nguyen Q, Pugh TJ, Frank SJ, Kudchadker RJ, Du W, Kuban DA. (2018) Randomized trial of hypofractionated, dose-escalated intensity modulated radiation therapy (IMRT) versus conventionally fractionated IMRT for localized prostate cancer. *J Clin Oncol*, 36(29):2943-2949.
93. Incrocci L, Wortel RC, Alemayehu WG, Aluwini S, Schimmel E, Krol S, van der Toorn PP, Jager H, Heemsbergen W, Heijmen B, Pos F. (2016) Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localized prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomized, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 17:1061-9.
94. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, Bruner DW, Low D, Swanson GP, Shah AB, D'Souza DP, Michalski JM, Dayes IS, Seaward SA, Hall WA, Nguyen PL, Pisansky TM, Faria SL, Chen Y, Koontz BF, Paulus R, Sandler HM. (2016) Randomized Phase III noninferiority study comparing two radiotherapy fractionation schedules in patients with low-risk prostate cancer. *J Clin Oncol*, 34:2325-32.
95. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, Graham J, Kirkbride P, Logue J, Malik Z, Money-Kyrle J, O'Sullivan

- JM, Panades M, Parker C, Patterson H, Scrase C, Staffurth J, Stockdale A, Tremlett J, Bidmead M, Mayles H, Naismith O, South C, Gao A, Cruickshank C, Hassan S, Pugh J, Griffin C, Hall E. (2016) Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol*, 17:1047-60.
96. Wilkins A, Mossop H, Syndikus I, Khoo V, Bloomfield D, Parker C, Logue J, Scrase C, Patterson H, Birtle A, Staffurth J, Malik Z, Panades M, Eswar C, Graham J, Russell M, Kirkbride P, O'Sullivan JM, Gao A, Cruickshank C, Griffin C, Dearnaley D, Hall E. (2015) Hypofractionated radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with intermediate-risk localized prostate cancer: 2-year patient-reported outcomes of the randomized, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol*, 16:1605-16.
97. Catton CN, Lukka H, Gu CS, Martin JM, Supiot S, Chung PWM, Bauman GS, Bahary JP¹, Ahmed S, Cheung P, Tai KH, Wu JS, Parliament MB, Tsakiridis T, Corbett TB, Tang C, Dayes IS, Warde P, Craig TK, Julian JA, Levine MN. (2017) Randomized trial of a hypofractionated radiation regimen for the treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol*, 35:1884-90.
98. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, Lund JA, Tisdemir I, Hoyer M, Wiklund F, Fossa SD (2009) Endocrine treatment with or without radiotherapy in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet*, 373:301–308.
99. Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR, Brundage M, Kirkbride P, Gospodarowicz M, Cowan R, Kostashuk EC, Anderson J, Swanson G, Parmar MK, Hayter C, Jovic G, Hiltz A, Hetherington J, Sathya J, Barber JB, McKenzie M, El-Sharkawi S, Souhami L, Hardman PD, Chen BE, Warde P. (2015) Final report of the intergroup randomized study of combined androgen- deprivation therapy plus radiotherapy versus androgendeprivation therapy alone in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol*, 33:2143–2150.

100. Morikawa, L. K. & Roach, M. (2011) Pelvic nodal radiotherapy in patients with unfavorable intermediate and high-risk prostate cancer: evidence, rationale, and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,80:6–16.
101. Grégoire V, Levendag P, Ang KK, Bernier J, Braaksma M, Budach V, Chao C, Coche E, Cooper JS, Cosnard G, Eisbruch A, El-Sayed S, Emami B, Grau C, Hamoir M, Lee N, Maingon P, Muller K, Reychler H. (2003) CT- based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node- negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. *Radiother Oncol*,69:227–236.
102. Lim K, Small W Jr, Portelance L, Creutzberg C, Jürgenliemk-Schulz IM, Mundt A, Mell LK, Mayr N, Viswanathan A, Jhingran A, Erickson B, De los Santos J, Gaffney D, Yashar C, Beriwal S, Wolfson A, Taylor A, Bosch W, El Naqal, Fyles A. (2011) Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity- modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,79:348–355.
103. Roels S, Duthoy W, Haustermans K, Penninckx F, Vandecaveye V, Boterberg T, De Neve W. (2006) Definition and delineation of the clinical target volume for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,65:1129–1142.
104. Roach M 3rd, DeSilvio M, Lawton C, Uhl V, Machtay M, Seider MJ, Rotman M, Jones C, Asbell SO, Valicenti RK, Han S, Thomas CR Jr, Shipley WS. (2003) Phase III trial comparing whole- pelvic versus prostate- only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol*, 21:1904–1911.
105. Tharmalingam H, Choudhury A, Van Herk M, McWilliam A, Hoskin PJ. (2019) New approaches for effective and safe pelvic radiotherapy in high-risk prostate cancer. *Nat Rev Urol*, 16(9):523-538
106. Murthy V, Lewis S, Sawant M, Paul SN, Mahantshetty U, Shrivastava SK. (2016) Incidental dose to pelvic nodal regions in prostate only radiotherapy. *Technol Cancer Res Treat*,16:211–217.
107. Fischer-Valuck BW, Rao YJ, Michalski JM. (2018) Intensity- modulated radiotherapy for prostate cancer. *Transl Androl Urol*,7:297–307.

108. Jorgo K, Polgar Cs, Major T, Stelczer G, Herein A, Pocza T, Gesztesi L, Agoston P. (2019) Acute and late toxicity after moderate hypofractionation with simultaneous integrated boost (SIB) radiation therapy for prostate cancer. A single institution, prospective study. *Pathol Oncol Res*, (Epub ahead of print) DOI: 10.1007/s12253-019-00623-2
109. Lim TS, Cheung PC, Loblaw DA, Morton G, Sixel EK, Pang G, Basran P, Zhang L, Tirona R, Szumacher E, Danjoux C, Choo R, Thomas G. (2008) Hypofractionated accelerated radiotherapy using concomitant intensity-modulated radiotherapy boost technique for localized high-risk prostate cancer: Acute toxicity results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 72:85–92.
110. McCammon R, Rusthoven KE, Kavanagh B, Newell S, Newman F, Raben D. (2009) Toxicity assessment of pelvic intensity modulated radiotherapy with hypofractionated simultaneous integrated boost to prostate for intermediate- and high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 75:413-20.
111. Engels B, Soete G, Tournel K, Bral S, De Coninck P, Verellen D, Storme G. (2009) Helical tomotherapy with simultaneous integrated boost for high risk and lymphnode positive prostate cancer: early report on acute and late toxicity. *Technol Cancer Res Treat*, 8:353-9.
112. Adkison JB, McHaffie DR, Bentzen SM, Patel RR, Khuntia D, Petereit DG, Hong TS, Tomé W, Ritter MA. (2012) Phase I trial of pelvic nodal dose escalation with hypofractionated IMRT for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 82:184-90.
113. Alongi F, Fogliata A, Navarria P, Tozzi A, Mancosu P, Lobefalo F, Reggiori G, Clivio A, Cozzi L, Scorsetti M. (2012) Moderate hypofractionation and simultaneous integrated boost with volumetric modulated arc therapy (RapidArc) for prostate cancer. Report of feasibility and acute toxicity. *Strahlenther Onkol*, 188:990–996.
114. Di Muzio NG, Fodor A, Noris B, Broggi S, Mangili P, Valdagni R, Dell'Oca I, Pasetti M, Deantoni CL, Chiara A, Berardi G, Briganti A, Calandrino R, Cozzarini C, Fiorino C. (2016) Moderate Hypofractionation with

- Simultaneous Integrated Boost in Prostate Cancer: Long-term Results of a Phase I/II Study. *Clin Oncol*, 28:490-500.
115. Franzese C, Fogliata A, D'Agostino GR, Di Brina L, Comito T, Navarra P, Cozzi L, Scorsetti M. (2017) Moderate hypofractionated radiotherapy with volumetric modulated arc therapy and simultaneous integrated boost for pelvic irradiation in prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*, 143:1301-09.
 116. Chang MG, Mukhopadhyay N, Holdford D, Skinner V, Saraiya S, Moghanaki D, Anscher MS. (2018) Phase 1/2 study of hypofractionated intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer including simultaneously integrated boost. *Pract Radiat Oncol*, 8:e149-e157.
 117. Magli A, Moretti E, Tullio A, Giannarini G, Tonetto F, Urpis M, Crespi M, Foti C, Prisco A, Polsinelli M, De Giorgi G, Bravo G, Scalchi P, Trovò M. (2018) Hypofractionated simultaneous integrated boost (IMRT-SIB) with pelvic nodal irradiation and concurrent androgen deprivation therapy for high-risk prostate cancer: results of a prospective phase II trial. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 21:269-76.
 118. D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. (2003) Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol*, 21:2163–2172.
 119. The Royal College of Radiologists, Society and College of Radiographers, Institute of Physics and Engineering in Medicine. *On target: ensuring geometrical accuracy in radiotherapy*. The Royal College of Radiologists, London, 2008
 120. Van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV. (2000) The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 47:1121–1135.
 121. Lawton CA, Michalski J, El-Naqa I, Buyyounouski MK, Lee WR, Menard C, O'Meara E, Rosenthal SA, Ritter M, Seider M. (2009) RTOG GU radiation oncology specialists reach consensus on pelvic lymph node volumes for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 74:383–387.

122. Chao KK, Goldstein NS, Yan D, Vargas CE, Ghilezan MI, Korman HJ, Kernen KM, Hollander JB, Gonzalez JA, Martinez AA, Vicini FA, Kestin LL. (2006) Clinicopathologic analysis of extracapsular extension in prostate cancer: should the clinical target volume be expanded posterolaterally to account for microscopic extension? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 65:999–1007.
123. Roach M. 3rd, Hanks G, Thames H. Jr., Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. (2006) Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 65:965-74.
124. Cox JD, Stetz J, Pajak TF, (1995) Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 31:1341-1346.
125. Vora SA, Wong WW, Schild SE, Ezzell GA, Halyard MY. (2007) Analysis of biochemical control and prognostic factors in patients treated with either low-dose three-dimensional conformal radiation therapy or high-dose intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 68:1053-58.
126. Jani AB, Su A, Correa D, Gratzle J. (2007) Comparison of late gastrointestinal and genitourinary toxicity of prostate cancer patients undergoing intensity-modulated versus conventional radiotherapy using localized fields. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 10:82-86.
127. Wortel RC, Incrocci L, Pos FJ, van der Heide UA, Lebesque JV, Aluwini S, Witte MG, Heemsbergen WD. (2016) Late side effects after image guided intensity modulated radiation therapy compared to 3d-conformal radiation therapy for prostate cancer: results from 2 prospective cohorts. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 95:680-89.
128. Michalski JM, Yan Y, Watkins-Bruner D, Bosch WR, Winter K, Galvin JM, Bahary JP, Morton GC, Parliament MB, Sandler HM. (2013) Preliminary toxicity analysis of 3-dimensional conformal radiation therapy versus intensity modulated radiation therapy on the high-dose arm of the Radiation

- Therapy Oncology Group 0126 prostate cancer trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 87:932-8.
129. Yu T, Zhang Q, Zheng T, Shi H, Liu Y, Feng S, Hao M, Ye L, Wu X, Yang C. (2016) The effectiveness of intensity modulated radiation therapy versus three-dimensional radiation therapy in prostate cancer: a meta-analysis of the literatures. *PloS One* 11:e0154499.
 130. de Crevoisier R, Tucker SL, Dong L, Mohan R, Cheung R, Cox JD, Kuban DA. (2015) Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum on the planning CT for prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 62:965–973.
 131. Gill S, Thomas J, Fox C, Kron T, Rolfo A, Leahy M, Chander S, Williams S, Tai KH, Duchesne GM, Foroudi F. (2011) Acute toxicity in prostate cancer patients treated with and without image-guided radiotherapy. *Radiat Oncol*, 6:145.
 132. Zelefsky MJ, Kollmeier M, Cox B, Fidaleo A, Sperling D, Pei X, Carver B, Coleman J, Lovelock M, Hunt M. (2012) Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 84:125-9.
 133. Shimizu S, Shirato H, Kitamura K, Shinohara N, Harabayashi T, Tsukamoto T, Koyanagi T, Miyasaka K. (2000) Use of an implanted marker and real-time tracking of the marker for the positioning of prostate and bladder cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 48:1591–1597.
 134. Shirato H, Shimizu S, Simizu T, Nishioka T, Miyasaka K. (1999) Real-time tumour-tracking radiotherapy. *Lancet*, 353:1331–1332.
 135. Dehnad H, Nederveen AJ, van der Heide UA, van Moorselaar RJ, Hofman P, Legendijk JJ. (2003) Clinical feasibility study for the use of implanted gold seeds in the prostate as reliable positioning markers during megavoltage irradiation. *Radiother Oncol*, 67:295-302.
 136. Henry AM, Wilkinson C, Wylie JP, Logue JP, Price P, Khoo VS. (2004) Trans-perineal implantation of radiopaque treatment verification markers into

- the prostate: an assessment of procedure related morbidity, patient acceptability and accuracy. *Radiother Oncol*, 73:57–59.
137. De Cicco L, Bracelli S. (2019) Fiducial markers implantation for prostate image-guided radiotherapy: a report on the transperineal approach. *Radiol Med*, 124(2):132-135.
 138. Wong D, Baker C. (1988) Pain in children: comparison of assessment scales. *Pediatr Nurs*, 14:9–17
 139. Linden RA, Weiner PR, Gomella LG, Dicker AP, Suh DB, Trabulsi EJ, Valicenti RK. (2009) Technique of outpatient placement of intraprostatic fiducial markers before external beam radiotherapy. *Urology*, 73(4):881-6.
 140. Fawaz ZS, Yassa M, Nguyen DH, Vavassis P. (2014) Fiducial marker implantation in prostate radiation therapy: complication rates and technique. *Cancer Radiother*, 18(8):736-9.
 141. Kably I, Bordegaray M, Shah K, Salsamendi J, Narayanan G. (2014) Single-center experience in prostate fiducial marker placement: technique and midterm follow-up. *J Vasc Interv Radiol*, 25(7):1125-1132.
 142. Wagenlehner FM, van Oostrum E, Tenke P, Tandogdu Z, Çek M, Grabe M, Wullt B, Pickard R, Naber KG, Pilatz A, Weidner W, Bjerklund-Johansen TE. (2013) Infective complications after prostate biopsy: outcome of the Global Prevalence Study of Infections in Urology (GPIU) 2010 and 2011, a prospective multinational multicentre prostate biopsy study. *Eur Urol*, 63:521–527.
 143. Williamson DA, Roberts SA, Paterson DL, Sidjabat H, Silvey A, Masters J, Rice M, Freeman JT. (2012) *Escherichia coli* bloodstream infection after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: implications of fluoroquinolone-resistant sequence type 131 as a major causative pathogen. *Clin Infect Dis*, 54:1406–1412.
 144. Steensels D, Slabbaert K, De Wever L, Vermeersch P, Van Poppel H, Verhaegen J. (2012) Fluoroquinolone-resistant *E. coli* in intestinal flora of patients undergoing transrectal ultrasound-guided prostate biopsy – should we reassess our practices for antibiotic prophylaxis? *Clin Microbiol Infect*, 18:575–581.

145. Irani J, Fournier F, Bon D, Gremmo E, Doré B, Aubert J. (1997) Patient tolerance of transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. *Br J Urol*, 79:608–610.
146. Tree AC, Khoo VS, van As NJ, Partridge M. (2014) Is biochemical relapse-free survival after profoundly hypofractionated radiotherapy consistent with current radiobiological models? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 26:216–229.
147. Roach, M. III. (1993) Re: the use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol*, 150:1923–24.
148. Roach M, DeSilvio M, Lawton C, Uhl V, Machtay M, Seider MJ, Rotman M, Jones C, Asbell SO, Valicenti RK, Han S, Thomas CR Jr, Shipley WS. (2003) Radiation Therapy Oncology Group 9413. Phase III trial comparing whole pelvic versus prostate only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol*, 21:1904-11.

11. Saját publikációk jegyzéke

Az értékezés témájában írt közlemények listája

Angol nyelvű lektorált közlemények:

1. **Jorgo K**, Ágoston P, Major T, Polgar Cs. (2017) Transperineal gold marker implantation for image-guided external beam radiotherapy of prostate cancer. A single institution, prospective study. *Strahlenther Onkol*, 193:452–458.

IF: 2,459

2. **Jorgo K**, Polgar Cs, Major T, Stelczer G, Herein A, Pocza T, Gesztesi L. Ágoston P. (2019) Acute and late toxicity after moderate hypofractionation with simultaneous integrated boost (SIB) radiation therapy for prostate cancer. A single institution, prospective study. *Pathol Oncol Res*, (Epub ahead of print) DOI: 10.1007/s12253-019-00623-2

IF : 2,433

Magyar nyelvű lektorált közlemények:

1. **Jorgo K**, Ágoston P, Major T, Polgár Cs. (2012) Kilovoltos CT-vel végzett betegbeállítás vizsgálata prosztatatarákos betegek képvezérelt külső besugárzásokor. *Magy Onkol*, 56:193-198.
2. **Jorgo K**, Ágoston P, Szabó Z, Major T, Polgár Cs. (2014) A prosztatába ültetett arany markerek alkalmazásának bevezetése prosztatatarákos betegek képvezérelt sugárkezeléséhez. A beültetés okozta mellékhatások ismertetése. *Magy Onkol*, 58:182-187.
3. Major T, Ágoston P, **Jorgo K**, Polgár C. (2012) Képvezérelt sugárterápia klinikai alkalmazása daganatos betegek külső besugárzásánál. *Magy Onkol*, 56:258-65.

Az értékezés témájában írt közlemények összesített impakt faktora: 4,892

Fontosabb idézhető összefoglalók

1. **Jorgo K**, Ágoston P, Major T, Polgár Cs. (2011) Lágyszövet-illesztésen alapuló, kilovoltos CT-vel végzett betegbeállítás vizsgálata prosztatatumoros betegek besugárzásakor *Magy Onkol*, 55:129–146.
2. Ágoston P, Major T, Baricza K, Varjas G, **Jorgo K**, Szabó Z, Polgár Cs. (2013) I-125 izotóppal végzett permanens implantációs prosztata-brachyterápia. Eredmények, korai és késői szövődmények. *Magy Onkol*, 57:1. Szuppl.
3. **Jorgo K**, Ágoston P, Major T, Szabó Z, Polgár Cs. (2013) Prosztatárakos betegek arany markerekkel végzett képvezérelt külső besugárzása *Magy Onkol*, 57:114–135.
4. **Jorgo K**, Ágoston P, Szabó Z, Polgár Cs. (2015) A prosztatába ültetett arany markerek alkalmazása prosztatárakos betegek képvezérelt sugárkezeléséhez. A beültetés okozta és az akut sugárterápiás mellékhatások ismertetése. *Magy Onkol*, 59:1. Szuppl.
5. Ágoston P, Major T, Baricza K, Szabó Z, **Jorgo K**, Polgár Cs. (2015) Egyedüli kis vagy nagy dózisteljesítményű szövetközi brachyterápia összehasonlítása akorai, szervre lokalizált prosztatárak kezelésében. Prospektív, randomizált klinikai vizsgálat. *Magy Onkol*, 59:162–179.
6. Herein A, Ágoston P, Szabó Z, **Jorgo K**, Pesznyák Cs, Polgár Cs, Major T. (2015) Intraoperatív és posztimplantációs dozimetria összehasonlítása permanens implantációs prosztata-brachyterápiával kezelt betegeknél. *Magy Onkol*, 59:162–179.
7. **Jorgo K**, Ágoston P, Szabó Z, Major T, Pócza T, Polgár Cs. (2015) Prosztatárakos betegek hipofraktionált, képvezérelt, forgóíves sugárkezelése szimultán integrált „boost” (SIB) technikával. Korai tapasztalatok. *Magy Onkol*, 59:162–179.
8. Kocsis Zs, Ágoston P, Farkas Gy, Székely G, **Jorgo K**, Polgár Cs, Jurányi Zs. (2017) Prosztatatumoros betegek háromféle sugárkezelésének összehasonlítása

- kromoszómaaberrációs és klinikai szempontok szerint. *Magy Onkol*, 61:183–211
9. Gesztesi L, **Jorgo K**, Stelczer G, Ágoston P, Polgár Cs. (2017) Salvage sugárkezelés radikális prosztatektómia után kialakult relapszus kezelésében. *Magy Onkol*, 61:183–211.
 10. Ágoston P, Fröhlich G, **Jorgo K**, Gesztesi L, Major T, Polgár Cs. (2019) Egyedüli kis vagy nagy dózisteljesítményű szövetközi brachyterápia összehasonlítása a korai, szervre lokalizált prosztatarák kezelésében. Prospektív, randomizált klinikai vizsgálat *Magy Onkol*, 61, Suppl. 1.
 11. **Jorgo K**, Polgár Cs, Major T, Stelczer G, Herein A, Pócza T, Gesztesi L, Ágoston P. (2019) Közepes és nagy kockázatú prosztatarákos betegek mérsékelt hipofrakcionált külső sugárkezelése, szimultán integrált „boost” (SIB) technika alkalmazásával. Korai és késői radiogén mellékhatások. *Magy Onkol*, 63:133–159.
 12. **Jorgo K**, Ágoston P, Jánváry L, Gesztesi L, Stelczer G, Kontra G, Major T, Polgár Cs. (2019) Korai, szervre lokalizált prosztatarákos betegek sztereotaxiás, extrém hipofrakcionált sugárkezelése „CyberKnife” gyorsítóval: korai radiogén mellékhatások. *Magy Onkol*, 63:133–159.

Az értékezés témaköréhez szorosan nem kapcsolódó lektorált közlemények

1. Major T, Ágoston P, Fröhlich G, Baricza K, Szabo Z, **Jorgo K**, Herein A, Polgár Cs. (2014) Loose versus stranded seeds in permanent prostate brachytherapy: dosimetric comparison of intraoperative plans. *Phys Med*, 30:909-913. **IF: 2,403**
2. Major T, Polgár Cs, **Jorgo K**, Stelczer G, Ágoston P. (2017) Dosimetric comparison between treatment plans of patients treated with low-dose-rate vs. high-dose-rate interstitial prostate brachytherapy as monotherapy: Initial findings of a randomized clinical trial. *Brachytherapy*, 16:608-615. **IF:2,227**

3. Küronya Z, Sükösd F, Varga L, Bíró K, Gyergyay F, Géczi L, Nagyiványi K, **Jorgo K**, Szarvas T, Kovács Á, Laczó I, Varga Z, Pósfai B, Pepó J, Maráz A. (2019) ERG expression can predict the outcome of docetaxel combined with androgen deprivation therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Urol Oncol*, 37:289.e1-289.e9 **IF: 2,863**
4. **Jorgo K**, Polgár Cs, Major T, Stelczer G, Tenke P, Kovács G, Ágoston P. (2017) Izominvazív hólyagrák képezérelt sugárkezelése intravesicalisan befecskendezett lipiodolos jelöléssel. A hólyagmegtartó kezelés új lehetősége. *Orv Hetil*, 158(51): 2041–2047 **IF: 0,322**
5. **Jorgo K**, Ágoston P, Jánváry L, Gesztesi L, Stelczer G, Kontra G, Major T, Polgár Cs. (2019) Kis és közepes kockázatú prosztatarákos betegek sztereotaxiás sugárkezelése CyberKnife gyorsítóval: Korai radiogén mellékhatások. *Magy Onkol*, 63:52–59.
6. Ágoston P, **Jorgo K**, Mátrai Z, Polgár C. (2014) A végtag és atörzsfelszín lágyszarkómáinak sugárkezelése. *Magy Onkol*, 58:65-76.
7. Ágoston P, **Jorgo K**, Mátrai Z, Polgár C. (2014) A sugárterápia szerepe retroperitoneális lágyszarkómák kezelésében. *Magy Onkol*, 58:77-82.
8. Herein A, Ágoston P, Szabó Z, **Jorgo K**, Markgruber B, Pesznyák C, Polgár C, Major T. (2015) Intraoperatív és posztimplantációs dozimetria összehasonlítása permanens implantációs prosztata-brachyterápiával kezelt betegeknél. *Magy Onkol*, 59:148-53.

Értékezés szerzőjének összesített impakt faktora: 12,707

12. Köszönetnyilvánítás

A kutató munkám során számos segítséget kaptam minden orvos és szakdolgozó kollégámtól, köszönetet mondok a támogatásukért és segítségükért.

Külön köszönettel tartozom:

Prof. Dr. Polgár Csaba főigazgató úrnak, témavezetőmnek, akitől a kitartó és alapos tudományos munka fontosságát tanultam. Minden segítséget és támogatást megadott a szakmai és tudományos előmenetelemhez. Folyamatosan felhívta a figyelmem a tudományos munka fontosságára és mindig szakított időt a tudományos dolgozataim javítására. Köszönöm, hogy a tanításomhoz a leghitelesebb és célravezetőbb módszert választotta, a példamutatást.

Dr. Ágoston Péter főorvos úrnak, témavezetőmnek, akitől a sugárterápia alapjait és a brachyterápia gyakorlatát tanulhattam. Tanított a szakma iránti alázatra és a betegek iránti szeretetre. Ismeretségünk kezdetétől segítségemre volt bármilyen szakmai vagy tudományos kérdésben. Barátsága és önzetlen segítése mindig erőt és önbizalmat adott ahhoz, hogy a legjobbat hozzam ki magamból. Köszönöm a klinikai tudásom megalapozó tanításait és a dolgozataim javításával töltött számtalan hétvégéket.

Major Tibor orvos-fizikus professzor úrnak a dolgozat javításában nyújtott segítségét. Értékes tudományos tanácsaival a klinikai és tudományos munkám kezdetétől fogva folyamatosan javította a kutatásaim minőségét.

Stelczer Gábor orvos-fizikus kollégámnak a dozimetriai adatok részletes és alapos feldolgozásáért.

Fizikus kollégáimnak a magas szakmai színvonalú besugárzási tervek elkészítésében nyújtott segítségükért.

A sugárterápiás központunk asszisztenseinek a betegek külső sugárkezelésében végzett odaadó munkájukért és a brachyterápiás részleg műtősnőinek az arany markerek beültetésében nyújtott nélkülözhetetlen segítségükért.

Matolcsy András professzor úrnak, hogy a Rácz Károly SE doktori iskola programjához csatlakozhattam.

Kopper László professzor úrnak, programvezetőmnek, hogy csatlakozhattam programjához.

Tabi Vanda orvos írónak a betegek követésében nyújtott segítségét.

Végül, de nem utolsó sorban külön köszönöm feleségemnek a kitartását, támogatását és a boldog családi háttér megteremtését, ami nélkül a dolgozatom nem készülhetett volna el.