

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

Bevezetés

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

A KST-ban alkalmazott, céltérfogat alakját követő, háromdimenziós besugárzás-tervezést (3D-CRT) csaknem minden hazai sugárterápiás centrumban a még pontosabb inverz besugárzás-tervezés és intenzitásmodulált sugárkezelés („intensity modulated radiotherapy”, IMRT) váltotta le, mely során az előírt dózis pontosabban követi a céltérfogat térbeli alakját, ezáltal a céltérfogat-lefedettség javul, a védendő szervek dózisterhelése csökken. A precízebb besugárzástervezés pontosabb dózis- kiszolgáltatást igényel. A modern sugárterápiás központokban az utóbbi években a klinikai gyakorlat részévé vált az ún. képvezérelt sugárterápia („image-guided radiotherapy”, IGRT). 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. Prostatadaganatos 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.

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

Igen pontos beállítás végezhető el a prosztatába beültetett sugárfogó, az ötvözetükben szereplő fém miatt egyszerűen csak arany markereknek nevezett markerek röntgensugárzással végzett detektálásával. A beültetés UH vezérlet mellett történik, általában urológusok vagy radiológusok végzik a rektumon keresztül, a prosztatata biopsziához hasonlóan. A beavatkozás jellegétől fogva végbél vérzés és prostatagyulladás vagy fertőzés előfordulhat. Arany markeres IGRT-hez a gyorsítóra szerelt, a csontos struktúrákról vagy a céltérfogatba beültetett sugárfogó markerek térbeli elhelyezkedéséről információt nyújtó elektronikus mezőellenőrzési eszközöket („electronic portal imaging device”, EPID) használunk. A

markerek helyzete a kezelés során megfelel a prosztata helyzetének. A módszer kivitelezése egyszerű, nem igényel CBCT-t, így kevésbé modern lineáris gyorsítókön is alkalmazható, megfelelő szoftverek birtokában.

Számos fázis III, randomizált vizsgálat igazolta, hogy a prosztatára leadott dózis növelése javítja a biokémiai és lokális daganatmentességet. A gyors technikai fejlődés a biztonságos dóziseszkaláció mellett a frakciódózis növelését is lehetővé teszi. Jelenleg a klinikai vizsgálatok többségében a biológiailag ekvivalens dózisok számolásánál a prosztatadaganatokra az 1,5 Gy-s α/β értéket veszik alapul. Mivel a prosztatarák α/β hányadosa a késői válaszidejű normál szövetekéhez hasonló (kb. 1,0-4,0 Gy), más daganattípusokénál kisebb, ezért a prosztata daganatsejtek a nagyobb dózisteljesítményre, illetve a rövidebb idő alatt leadott nagyobb dózisokra érzékenyebbek. Ez alapján feltételezhető, hogy a hagyományos, napi 1,8-2 Gy-s fracionálást alkalmazó külső besugárzás biológiailag effektív dóziséhez hasonló dózisu hipofrakcionálással azonos biológiai hatékonyság mellett kevesebb mellékhatás várható. Mérsékelt hipofrakcionálás (MH) során a napi frakciódózis 2,4-4 Gy, az összdózis 50-70 Gy. Összesen 7 nagy betegszámú, fázis III-as randomizált vizsgálatban hasonlították össze a konvencionális fracionálást a MH-val. A felsorolt vizsgálatokban az MH a daganatkontroll és késői mellékhatások vonatkozásában is egyenértékűnek bizonyult a konvencionális fracionálással végzett kezeléssel. Kockázati csoporttól függetlenül az MH-val végzett randomizált vizsgálatokban, egy vizsgálat kivételével, profilaktikus kismedencei nyirokrégió sugárkezelést nem végeztek. Minden esetben a céltérfogat maga a dűlmirigy +/- ondóhólyagok volt. A profilaktikus vagy elektív kismedencei nyirokrégió-besugárzás azoknál a prosztatarákos betegeknél, ahol a mikroszkopikus medencei nyirokcsomó áttétek előfordulási esélye viszonylag nagy (Roach képlet alapján $\geq 15\%$) egyes szerzők szerint javíthatja a lokoregionális daganatkontrollt. Korszerű, nagy betegszámú, retrospektív vizsgálatok kismedencei nyirokrégió elektív besugárzása esetén szignifikánsan jobb biokémiai kontrollt igazoltak az egyedüli prosztata +/- ondóhólyagok sugárkezelésével szemben. Jelenleg elegendő evidencia hiányában az elektív kismedencei nyirokrégió besugárzás rutinszerű alkalmazása a gyakorlatban nem javasolt magas kockázatú PK-s betegeknél. Három randomizált vizsgálat nem tudott kimutatni betegség-specifikus túlélési előnyt kismedencei nyirokcsomók profilaktikus besugárzása esetén.

Feltételeztük, hogy transzperineális beültetés esetén, szemben a hagyományos transzrektális implantációval, a fertőzés, prosztatagyulladás és végbélvérzés esélye jelentősen csökkenthető. A MH klinikai eredményei, toxicitása a hagyományos fracionálásával

hasonlóak, az összkezelési idő viszont rövidebb, ezért az MH klinikai gyakorlatba történő hazai bevezetését tűztük ki célul. Hetven év alatti, jó általános állapotú, nagy kockázatú betegeinknél a kismedencei nyirokcsomók okkult áttétek előfordulási esélyét figyelembe véve célszerűnek tartottuk az elektív kismedencei nyirokrégió besugárzást. Ezért a szimultán integrált „boost”-os technikát választottuk, a kismedencei régiót hagyományos frakcionálással kezeltük, a prosztatát és ondóhólyagokat pedig 2,5 Gy-es és 2,05 Gy-es frakciódózissal, hipofrakcionálva.

Értékezősebben ismertetem az arany markeres képvezérlés módszerének a hazai bevezetését, a beültetés okozta mellékhatásokat és a módszer alkalmazásakor szükséges sugárterápiás biztonsági zóna meghatározását. Bemutatom a mérsékelt hipofrakcionált, SIB technikával végzett külső sugárkezelés magyarországi bevezetését, beszámolok a kezelt első 162 betegünk eredményeit.

Célkitűzések

1. Az arany marker-beültetés 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 prosztata-besugárzásoknál.
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.

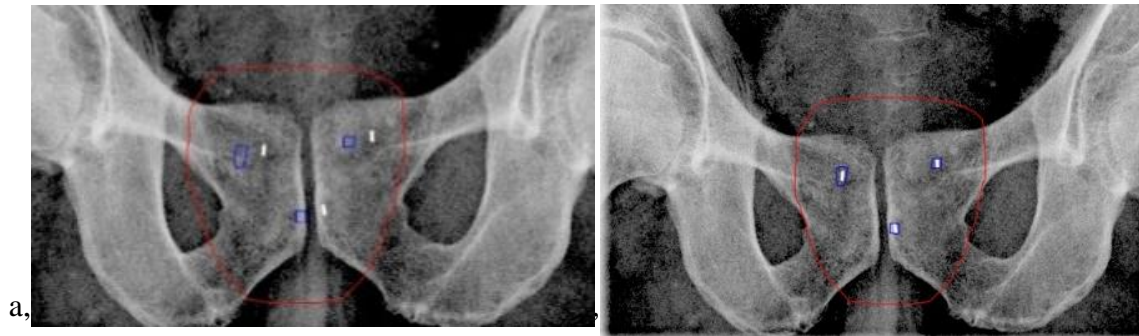
Módszerek

Arany marker beültetés

Minden páciens a beavatkozás előtt fél órával 100 mg tramadol és 5 mg metoclopramidot kapott intramuscularisan. 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. Az első markert a bázis jobb felső oldalára, a másodikat az apexbe, a harmadikat a kettő között, baloldalra helyeztük el. A szúráshoz brachyterápiás tűvezető sablont használtunk. A marker és a tűk helyzetét végig UH-on ellenőriztük transzverzális és longitudinális irányokban. A besugárzás-tervezéshez a topometriás CT-t 7-10 nappal a beavatkozás után készítettük. A beavatkozás után egy héttel (TOP CT 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 egyes fájdalom az igen enyhe, a 10 a szinte elviselhetetlen fájdalmat jelentette. Kérdéssel vizsgálatuk, 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.

CTV-PTV biztonsági zóna

Új biztonsági zóna meghatározására az első 34 arany markerrel jelölt prosztatarákos beteget vontuk be. A betegbeállításához a betegek bőrére 4 jelet tetováltunk, amelyeket a tervezési CT elkészítése során fém markerekkel jelöltünk meg. Besugárzás-tervezéskor a jelölések alapján határoztuk meg az ún. referenciapontot a betegben. A kezelés előtt az oldal és hosszirányú fal lézertényekkel 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 lézertények az izocentrumra mutattak. A tervezési CT alapján digitálisan létrehozott röntgenképeket (DRR) állítottunk elő elülső (0 fokos) és oldalsó (90 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 láthatóak a markerek (2. ábra).



1. ábra: 0 fokos irányból, elektronikus mezőellenőrző rendszerrel (EPID) készített kilovolttos (kV) felvétel és DRR (digitálisan rekonstruált röntgen) kép egymásra vetítve illesztés előtt (a) és illesztés után (b). Kék kontúrral a 3 arany marker DRR képét, piros kontúrral a prosztata tervezési céltérfogatót (PTV-PROS) jelöltük.

Ezt követően páronként manuálisan illesztettük a két-két képet, és a markerek pozíciói alapján három irányban meghatároztuk a prosztata-pozícionálás pontatlanságát. Majd a kezelőasztal manuális eltolásával korrigáltuk a beállítási pontatlanságot. A manuális képillesztés után feljegyeztük a tervezési és a kezelési CT-n meghatározott markerek helyzete közötti eltéréseket laterális (LAT), longitudinális (LONG) és vertikális (VERT) irányban. Betegjeinknél meghatároztuk a céltérfogó-beállítás szisztematikus (Σ) és random (σ) hibáját a betegpopulációra ($p=34$). Van Herk alábbi képlete alapján kiszámoltuk a szükséges CTV-PTV biztonsági zóna (BZ) nagyságát LAT, LONG és VERT irányokban:

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

Mérsékelt hipofrakcionálás szimultán integrált "boost" (SIB) technikával

2015. januárja és 2017. márciusa között 162 szövettanilag igazolt prosztatarákos beteget vontunk be vizsgálatunkba. Pácienseink főbb tulajdonságait és prognosztikai faktorait a 1. táblázatban foglaltuk össze.

1. táblázat: Betegeink tulajdonságai és prognosztikai faktorok

Betegek tulajdonságai (N=162)	
Kor (medián)	71 (50-83)
TURP¹ műtét	19 (11,7%)
iPSA² (medián)	18 (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%)
Lokorégionális	22 (14%)
Hormonterápia (HT)	
HT nem	16 (10%)
HT igen, rövid (≤ 6 hónap)	24 (15%)
HT igen, hosszú (≥ 6)	122 (75%)

¹TURP = prosztata transzurethrális rezekciója

²iPSA = kiindulási (iniciális) prosztata-specifikus antigén

A céltérfogatokat a D'Amico-féle kockázati csoportok szerint határoztuk meg, az osztályunkon használt protokoll alapján. Vizsgálatunkban közepes-, nagy- és klinikailag nyirokcsomó pozitív betegek vettek részt. A magas kockázatú és nyirokcsomó pozitív betegek kismencedencei nyirokrégió besugárzásban is részesültek. A rendelkezésre álló evidenciák

alapján a kismedencei nyirokcsomó elektív besugárzása nagy kockázatú prosztatarák esetén nem javítja egyértelműen a biokémiai kontrollt vagy a betegségmentes túlélést, ezért házi protokollunk alapján és a mellékhatás/biokémiai kontroll kockázat/előny arányát figyelembe véve 70 évnél idősebb, magas kockázatú betegeknél kismedencei irradiációt nem végeztünk.

Közepes kockázatú betegeknél „bulky” daganat vagy kedvezőtlen szövettani paraméterek esetén (kedvezőtlen prognózisú közepes kockázatúak) 6 hónapig neoadjuváns és konkomitáns célú hormonterápiát (rövid hormonterápia) végeztünk. Nagy kockázat és nyirokcsomó pozitívitás esetén a neoadjuváns – konkomitáns – adjuváns hormonterápia (hosszú hormonterápia) 24-36 hónapig tartott.

Közepes kockázatú betegeknél két klinikai céltérfogatot (CTV) határoztunk meg: a CTV-PROS-t és a CTV-PVS-t. A CTV-PROS maga a prosztata mirigy 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. Nagy kockázatú betegeknél 3 klinikai céltérfogatot használtunk: CTV-PROS-t, CTV-PVS-t és a kismedencei nyirokcsomó régiót (CTV-kismed). 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). CTV-kismed a következőket foglalta magába: CTV-PVS, iliacacomunis (L5-S1 határától lefelé)-, iliacexterna-, presacralis- és obturator nyirokcsomó régiók. Védendő szervként (organatrisk, OAR) a rektumot, a hólyagot és a csípőízületeket kontúroztuk be.

A kezeléseknél 2 fajta képvezérlést alkalmaztunk. Csak prosztata és ondóhólyagok besugárzása esetén arany markeres IGRT-t, kismedencei nyirokrégiók irradiációjakor CBCT alapú IGRT-t alkalmaztunk. A PTV-eket a képvezérléstől függően képeztük a házi protokollunk alapján. Arany markeres IGRT alkalmazásakor a PTV-t a CTV körül felvett 5 mm-es biztonsági margó, CBCT esetében 8 mm-es biztonsági margó térbeli hozzáadásával nyertük. Közepes kockázatú betegeknél 70 Gy-t adtunk a PTV-PROS-ra 2.5 Gy/frakcióval (EQD2=80 Gy) és 57.4 Gy-t a PTV-PVS-re 2.05 Gy/frakcióval (EQD2=58.2 Gy). Nagy kockázat esetén a következő sémát használtuk: PTV-kismed: 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).

A biokémiai relapszusmentes túlélési (BRMT) és daganat-specifikus túlélési (DST) görbéket Kaplan-Meier módszerrel számoltuk. A kismedencei besugárzás, képvezérlés fajtája, prosztata transzuretrális rezekciója (TURP), hormonterápia, húgyhólyag-, rektum-, csípőízületek dozimetriai paraméterei és radiogén GI és GU mellékhatások közötti korrelációt Spearman-féle rangkorrelációval, illetve Khí-négyzet próbával vizsgáltuk. A kismedencei

besugárzás, képvézérlés fajtája, TURP és hormonterápia mellékhatásokra gyakorolt hatását Kaplan-Meier módszerrel és Gehan-Wilcoxon tesztekkel elemeztük. Akut és késői mellékhatások prognosztikai faktorainak multivariáns analíziséhez logisztikus és Cox regressziókat használtunk.

Eredmények

Arany marker beültetés utáni mellékhatások, szövődmények

2011. 11. hó és 2016. 04. hó között 300 közepes és nagy kockázatú prosztatarákos betegnél végeztünk aranymarker beültetést. Az első 5-10 betegnél a folyamat körülbelül 30 percig tartott, az ezt követő betegeknél ez az idő 10 percre csökkent. Csak az első beteg kapott profilaktikus antibiotikumot, mégsem tapasztaltunk lázat vagy infekciót egy betegnél sem. A kitöltött kérdőívek alapján senkinek nem volt nehéz/gyakoribb vizelése, 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 megszűnt, vérzéscsillapító gyógyszerre vagy orvosi beavatkozásra egyik esetben sem volt szükség. A beavatkozás okozta fájdalom átlagos pontszáma 4,6 (tartomány: 0–9) volt. A beavatkozás után 87 beteg (29%) érzett bármilyen fokú fájdalmat, amely átlagosan 1,5 napig tartott (tartomány: 1-5 nap). A beültetést követően fellépő fájdalom miatt egyik beteg sem igényelt fájdalomcsillapítót. Arra a kérdésre, hogy melyik fáj jobban, az aranymarker beültetés 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. A külső sugárkezelések alatt marker elvándorlást vagy szignifikáns elmozdulást ($>0,5$ cm) nem tapasztaltunk.

CTV-PTV biztonsági zóna arany markeres képvézérléssel

A CTV-PTV biztonsági zóna meghatározására az első 34 arany markerrel jelölt prosztatarákos beteget vontuk be, akiknél definitív célú, egyedüli külső sugárkezelést végeztünk. 2010 kezelés előtti verifikációt készítettünk, összesen 6030 eltérés-adatot értékeltünk. Az összegyűjtött adatokból kiszámoltuk az arany markerek alapján mért beállítási pontatlanságokat, szisztematikus és random hibákra lebontva. A szisztematikus és random

hibákból van Herk képlete alapján meghatározott CTV-PTV biztonsági zóna nagysága LAT, VERT és LONG irányban 0,5 cm-nek adódott.

Eredmények SIB-es, mérsékelten hipofraktionált külső sugárkezeléssel

Prospektív vizsgálatunkba bevont betegek (N=162) közül 156 (96%) maradéktalanul megkapta az előírt dózist SIB technikával. Hetvennyolc páciensnél (48%) kismedencei nyirokrégió besugárzást is végeztünk, 84 páciensnél (52%) csak prosztatata és ondóhólyagok ellátása történt. Összesen 6 beteg (4%) nem kapta meg a teljes dózist, akik 28 frakció helyett (70 Gy) 27 frakcióban részesültek (67,5 Gy). A medián követési idő 30 hónap (tartomány: 21-45). A képvezérlést arany markerek alapján, kV CBCT-vel és MV CBCT-vel az esetek 33%-ban, 61 %-ban és 6%-ban végeztük, sorrendben. A sugárkezelések 152 betegnél (94%) ívbesugárzásos, 10 betegnél (6%) "step and shoot" IMRT technikával történtek. A 30 hónapos medián követés után lokális vagy regionális recidívát nem észleltünk. 3 betegnél (2%) alakult ki biokémiai relapszus. Mindegyiküknél multiplex távoli áttétek igazolódtak. A követés során 2 beteg (1%) hunyt el a prosztatatarák következtében, 6 beteg (4%) egyéb okok miatt. A 30 hónapos biokémiai tünetmentesség, daganat-specifikus és teljes túlélés az egész beteg populációra vonatkoztatva sorrendben 98%, 99% és 95% volt.

A korai mellékhatásokat a 2. táblázatban foglaltam össze.

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

Radiogén mellékhatások	Akut urogenitális n (%)	Akut gasztrointestinális n (%)
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 vérzéses 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 vizelet retenció formájában jelentkezett, és a kezelés után fél évvel transzuretrális prosztata rezekció (TURP) történt.

A késői mellékhatások előfordulási arányát a 3. táblázatban összegeztem.

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

Radiogén mellékhatások	Késői urogenitális n (%)	Késői gasztrointestinális n (%)
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

Tanulmányunkban a kumulatív, gyógyszerekre múltó grade 2 UG és GI késői toxicitás előfordulása 13% és 6% volt. A késői grade 3 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 endurretrális incíziót hajtottak végre, a visszaesések miatt összesen 3-szor. Kettő betegnél radiogén vérzéses cisztitisz miatt kellett katéteres öblítést végezni, illetve vérzéscsillapító gyógyszereket használni. Azóta panaszmentesek. Azok közül, akiknél grade 3-as GI késői mellékhatás – vérző proktitisz – alakult ki, 1 betegnél kellett műtéti beavatkozást végezni a perzisztáló végbélvérzés miatt. Opusz után a vérzés megszűnt, az utolsó kontrollnál a beteg panaszmentes volt. Másik 5 betegnél gyógyszeres kezelés ellenére a vérzéses 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 ($p < 0,05$). Megvizsgáltuk Gehan-Wilcoxon teszttel, hogy a kismedencei nyirokrégiók elektív besugárzása hogyan befolyásolja a késői kumulatív \geq grade 2 GI mellékhatásoktól mentes betegek arányát. Szignifikáns hatást nem tudtunk kimutatni, a kismedencei besugárzás a késői \geq grade 2 GI mellékhatások arányát nem növeli ($p = 0,397$). Ugyanezzel a statisztikai módszerrel vizsgáltuk a kezelések előtt elvégzett IGRT módszerek fajtájának a késői kumulatív \geq grade 2 GI mellékhatásokra gyakorolt hatását. Szignifikáns összefüggést nem találtunk ($p = 0,164$). Az elvégzett korrelációs analízis során

nem sikerült összefüggést kimutatnunk a GI/UG mellékhatások súlyossága és a védendő szervek dózisterhelése, a hormonterápia hossza, vagy a sugárkezelés előtti TURP műtétek között.

Következtetések

1. Prospektív vizsgálat keretében 2011-ben hazánkban először vezettük be az arany marker-beültetést a prosztatatarák képvezérelt 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 fájt jobban, mint a prostata biopszia.

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

4. 2015-ben Magyarországon először végeztünk mérsékelt hipofrakcionálást SIB technikával prostatatabesugárzásnál. 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. Nagy kockázatú betegek kismencedei 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 mutattunk ki az akut és késői kumulatív UG/GI mellékhatások között. A kismencedei 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.

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. 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 **IF : 2,433**

Magyar nyelvű lektorált közlemények:

1. **Jorgo K**, Ágoston P, Major T, Polgár Cs. (2012) Kilo voltos CT-vel végzett betegbeállítás vizsgálata prosztatatarákos betegek képvezérelt külső besugárzásakor. *Magy Onkol*, 56:193-198.
2. **Jorgo K**, Ágoston P, Szabó Z, Major T, Polgár Cs. (2014) A prosztatába ültetett aranymarkerek alkalmazásának bevezetése prosztatatarákos betegek képvezérelt sugárkezeléséhez. A beültetés okozta mellékhatások ismertetése. *Magy Onkol*, 58:182-187.
3. Major T, Agoston 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

Az értékezés témaköréhez szorosan nem kapcsolódó lektorált közlemények

1. Major T, Agoston P, Fröhlich G, Baricza K, Szabo Z, **Jorgo K**, Herein A, Polgar 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 C, **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 képvezérelt 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 a törzfelszín lágyrész szarkómáinak sugárkezelése. *Magy Onkol*, 58:65-76.
7. Ágoston P, **Jorgo K**, Mátrai Z, Polgár C. (2014) A sugárterápia szerepe a retroperitoneális lágyrész szarkómák 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