

**Akkelerált parciális emlőbesugárzás emlőmegtartó műtét után alacsony rizikójú
invazív emlőrákban 3D-konformális és képvezérelt intenzitásmodulált
radioterápiával**

Doktori (PhD) – értekezés

dr. Mészáros Norbert

Pécsi Tudományegyetem

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola,

Doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Bogár Lajos

Sebészet és Határterületei programvezető: Prof. Dr. Vereczkei András

Témavezető: Prof. Dr. Polgár Csaba



2020

Bevezetés

Az elmúlt évtizedekben az emlőrákok komplex onkológiai kezelésében jelentős változások történtek. A korábbi betegségközpontú megközelítést mára felváltotta a betegközpontú megközelítés a daganat biológiai viselkedésének és metasztázis-képződés folyamatának legmesszemenőbb figyelembevételével. Az elmúlt évtizedekben világszerte általánosan elfogadottá váltak az emlőmegtartó műtétek és 3-5 hétig tartó TERT, melynek célja az esetlegesen az emlőben maradt mikroszkopikus daganatsejtek elpusztítása. Számos prospektív, randomizált vizsgálat, és azok metaanalízise is igazolta, hogy a maradék emlő sugárkezelése az azonos oldali emlőrecidíva arányát harmadára-negyedére csökkenti, és ezáltal az úgynevezett másodlagos disszemináció megelőzésével a teljes túlélést is javítja. Ezen eredmények alapján a korábban általánosan alkalmazott teljesemlő-eltávolítás (radikális masztektómia) helyét átvette a BCS és a TERT. Konvencionális frakcionálással (1,8-2 Gy/nap) történő TERT azonban 5-7 hétig is eltartott, mely még a fejlett nyugati országokban is nehézséget jelentett a betegek számára, beleértve a napi rendszerességgű kezelésekre történő beutazásokat, emiatt a munkából való hiányzást, vagy a több hetes kórházi tartózkodást, családtól való távollétet. Éppen ezért sok beteg utasította el a BCS-t és választotta inkább a radikális műtétet, hogy ne kelljen hosszán tartó utókezelése járnia, vagy ami még rosszabb, sok esetben elmaradtak az BCS-t követő sugárkezelések. Az 1990-es években az Egyesült Államokban a BCS-t követő TERT-et elutasítók aránya közel 20% volt, mely bizonyíthatóan magasabb helyi kiújulási arányt és valószínűleg rosszabb túlélési esélyt jelentett ezen betegek számára. A kutatók a megoldást a kezelések rövidítésében látták, mely a naponta leadott frakciódózis emelkedésével érhető el. A napi frakció emelésének veszélye azonban egyrészt az, hogy fokozhatja a normál szöveti károsodást anélkül, hogy lényegesen jobb tumor pusztító hatást érnének el vele. Ugyanakkor a normál szöveti károsodás másik fontos meghatározója a frakciódózis nagyságán kívül a besugarazott szövet térfogata. Az 1980-as és 1990-es évek fordulóján a fent részletezett okok miatt több nemzetközi és hazai munkacsoportban is felmerült a tumorágyra és annak közvetlen környezetére adott, gyorsított részleges emlőbesugárzás (APERT) lehetősége, így a teljes kezelési idő kb.

5-7 napra rövidítése. Az első ilyen irányú vizsgálatokban, melyek az Egyesült Királyságban indultak a Guy's és Christie kórházakban, a helyi daganatkiújulások éves arányai azonban igen magasnak 25-37%-nak bizonyultak. Összehasonlításképpen ebben az időben a teljesemlő-besugárzással ez kb. 1-2% / év volt. Ennek az igen nagy különbségnek a magyarázata az, hogy abban az időben még nem álltak rendelkezésre pontos beteg beválogatási feltételek (beteg szelekciós protokollok), egységes céltérfogat meghatározások és minőségbiztosítási kritériumok. Az első, megfelelő beteg szelekcióval és minőségbiztosítással végzett APERT vizsgálatok szövetségi brachyterápiával történtek, és ezen vizsgálatok eredményei már megközelítették a TERT által nyújtott 1% körüli éves helyi kiújulási arányt. A 2000-es évek elejétől, a sugárterápiás készülékek fejlődésének köszönhetően, a 3D-konformális és a képvezérelt, intenzitásmodulált besugárzási technikák elterjedésével lehetővé vált nem invazív módszerrel APERT alkalmazása. 2006-tól az Országos Onkológiai Intézetben szekvenciális fázis II klinikai vizsgálatot indítottunk, első lépésben 3D-KRT-vel, majd 2014-től IG-IMRT-vel végeztünk APERT-et. Értekezésem témájául azért választottam az APERT-et, mert a rohamosan fejlődő diagnosztikának köszönhetően az emlődaganatok jelentős hányada korai stádiumban kerül felfedezésre, így egyre nagyobb számú betegnél jöhet szóba ez a sugárterápiás technika, mint a TERT alternatívája. Tekintettel arra, hogy jó prognózisú, alacsony kockázatú daganatos betegcsoportról van szó, várhatóan hosszú távú túlélési idővel, a kezelések biztonságossága mellett igen fontos a késői mellékhatások arányát minimalizálni, valamint elfogadható életminőséget és kozmetikai eredményeket biztosítani a betegek számára. Értekezésemben ismertetem a 3D-KRT és IG-IMRT módszerek hazai bevezetését, az IG alkalmazásakor szükséges CTV-PTV biztonsági zóna meghatározását, és beszámolok az első 104 beteg klinikai eredményeiről, a kezelések mellékhatásairól és a kozmetikai eredményekről.

Célkitűzés

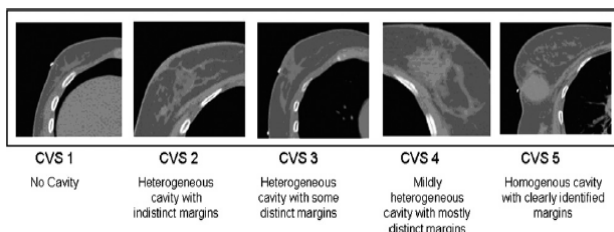
- Az értekezés célkitűzései a következők:
- prospektív, szekvenciális, fázis II vizsgálat keretében 3D-KRT-vel, valamint IG-IMRT-vel végzett APERT bevezetése a klinikai gyakorlatba.
- a kezelések hatékonyságának 7 éves klinikai eredményekkel történő értékelése.
- a korai és késői mellékhatások, valamint a kozmetikai eredmények elemzése.
- a 3D-KRT és az IG-IMRT-vel végzett APERT dozimetriai összehasonlítása, értékelése.
- a képvezérelt APERT során szükséges CTV-PTV biztonsági zóna (BZ) nagyságának meghatározása különböző irányokban.

Beteganyag és módszer

Új eljárásként 2006 decemberében végeztük el az első részleges, gyorsított emlőbesugárzást 3D-KRT-vel az Országos Onkológiai Intézet Sugárterápiás Osztályán, 2011-ig 44 beteget soroltunk be vizsgálatunkba. 2011-ben az Országos Onkológia Intézetben, elérhetővé vált a képvezérelt intenzitásmódulált sugárkezelés, így 2011 júliusától 2014 márciusáig 60 beteget soroltunk be fázis II szekvenciális vizsgálat részeként, és a továbbiakban IG-IMRT-vel végeztük a részleges gyorsított emlőbesugárzásokat. Vizsgálatunkat a helyi intézeti etikai bizottság és az ETT TUKEB engedélyével végeztük, valamint regisztráltuk a ClinicalTrials.gov oldalra az NCT02003560 számon. Minden vizsgálatba bevont személy szóbeli és írásbeli tájékoztatásban részesült, és a vizsgálatokhoz írásban adták hozzájárulásukat. A vizsgálatba történt besorolás előtt az operált emlőről CT-vizsgálatot végeztünk a tumorágy meghatározhatóságának eldöntéséhez. Ennek tárgyilagos értékeléséhez az ún. tumorágy láthatósági pontszámot („cavity visibility score”; CVS) alkalmaztuk, mely egy 5 fokozatú skálán osztályozza a műtét utáni tumorágy láthatóságát. Az

alacsony láthatósági pontszámmal (CVS 1-3) rendelkező betegeket nem soroltuk be a vizsgálatba (1. ábra).

1. ábra: CVS pontszámoknak megfelelő tumorágó láthatóságok CT szeleteken



CVS 1= nem látható tumorágó; CVS 2= heterogén tumorágó meghatározhatatlan széllel; CVS 3= heterogén tumorágó néhol meghatározható széllel; CVS 4= enyhén heterogén tumorágó többnyire meghatározható széllel; CVS 5= homogén tumorágó tisztán azonosítható széllel.

A betegekről a besugárzástervezéshez használt CT szeletek 5 mm szeletvastagsággal készültek hanyatt fekvő helyzetben, reprodukálható, kartartóval ellátott fektető rendszer alkalmazásával (CIVCO wing board, Coralville, Iowa, USA). Klinikai céltérfogatnak (CTV) a klipekkel jelölt tumorágókat tekintettük megfelelő biztonsági zónával (CTV = tumor ágó + 20 mm – ép sebészi szél mm-ben). 3D-KRT-vel kezelt betegeknél a tervezési céltérfogatot („planning target volume”; PTV) a CTV 10 mm-es, míg IG-IMRT-vel kezelt betegeknél a CTV 5 mm-es kiterjesztésével nyertük. Védendő szerveknek („organ at risk”; OAR) az azonos és ellenoldali tüdőt és emlőt, valamint a szívet tekintettük. A tumorágó, a klinikai és tervezési céltérfogatok meghatározása axiális CT-szeleten. Tumorágó (piros vonal). Klinikai céltérfogat (CTV; zöld vonal). CTV-kiterjesztést limitáló térfogatok: a bőr alatti 5 mm széles zóna, illetve az emlőállomány és a mellkasfali izomzat határa. Tervezési céltérfogat (PTV; kék vonal). Terv kiértékeléshez használt tervezési céltérfogat (PTVEVAL; sárga vonal) = PTV korlátozva a bőrfelszín alatt 5 mm-re, illetve a mellkasfal/tüdőszövet határa. A 3D-KRT-vel kezelt betegek sugárkezelésére röntgenszimulációt követően került sor, melynek

alkalmával a beteg bőrén bejelöltük a sugárkezelés izocentrumát. Ezen jelölések segítségével a besugárzókészüléken gyors és pontos betegbeállítás volt kivitelezhető, az esetleges kisebb eltéréseket az elektronikus mezőellenőrző képek alapján a gyorsító kezelőasztalának elmozdításával korrigáltuk. A PTV-re leadott összdózis minden betegnél $9 \times 4,1$ Gy volt (összdózis: 36,9 Gy). A besugárzást 5 egymást követő munkanapon (1 frakció az első napon) végeztük, minimum 6 órás különbséggel a leadott frakciók között. 3D-KRT esetén az 1., 2., 5. és 8. kezelési frakciók előtt elektronikus mezőellenőrzést végeztünk. A kezeléseket 3-6 mezős izocentrikus, non-koplanáris, ékelt foton mezőkkel végeztük el. Az IG-IMRT-vel kezelt betegeknél kezelés előtt az oldal- és hosszirányú fali lézerekkel a betegre tetovált referencia bõrpontokra álltunk rá. Besugárzástervezéskor ezen jelölések alapján határozzuk meg az ún. referenciapontot a betegben. A besugárzási terv alapján a referenciapont és a besugárzási középpont (izocentrum) LAT, LONG és VERT irányú eltérése szerint az asztalt úgy mozgattuk el, hogy a lézerek az izocentrumra mutattak. A betegben a beállított izocentrumot 3 db gömb alakú sugárfogó bõrmarkerrel megjelöltük, majd valamennyi frakció előtt az asztalt a beteggel együtt 180 fokkal elforgatva, a kezelõhelyiségben lévõ, sinen mozgó kilovoltos CT-vel sorozatképeket készítettünk a céltérfogat környékérõl. Ezt követõen képfúziós szoftver segítségével a lágyrész- és a csontos anatómia alapján automatikus képregisztrációt végeztünk a tervezési és verifikációs CT képekre, majd három irányban (LAT, LONG, VERT) meghatároztuk a betegbeállítás hibáját, és a kezelõasztal automatikus elmozdításával korrekciót végeztünk (9. ábra). Az automatikus képregisztrációt követõen minden alkalommal vizuális ellenõrzés is történt a két képsorozat térbeli illeszkedésének ellenõrzésére. Képfúziós szoftver segítségével, a lágyrész- és a csontos anatómia alapján automatikus képregisztrációt végeztünk a tervezési és verifikációs CT képekre, majd három irányban meghatároztuk a betegbeállítás hibáját (LAT: 5 mm, LONG: 4 mm, VERT: 6 mm), és a kezelõasztal automatikus elmozdításával korrekciót végeztünk. A betegek követése során feljegyeztük, és az RTOG/EORTC rendszer szerint osztályoztuk az akut mellékhatásokat a sugárkezelés befejezését követõ 7-14. nap között. A kozmetikai eredmény értékelése a betegek és a vizsgáló orvos által is megtörtént a sugárkezelés megkezdése előtt és a sugárkezelés utáni 3. 6. és 12. hónapban, majd évente. A kozmetikai eredményeket digitális fényképfelvételekkel is dokumentáltuk és a Harvardkritériumok alapján 4 fokozatú skálán (kiváló-jó-megfelelõ-rossz)

osztályoztuk. A késői mellékhatásokat (fibrózis és bőr mellékhatások) ugyancsak az RTOG/EORTC osztályozási rendszer alapján értékeltük az első 2 évben 3 havonta, majd félévente. A zsírmekrózis értékeléséhez a munkacsoportunk által korábban kidolgozott osztályozási rendszert használtuk. A különböző túlélési paraméterek (LRFS, DFS, OS, MFS) görbéit Kaplan-Meier módszerrel számoltuk.

CTV-PTV biztonsági zóna

A CTV-PTV biztonsági zóna (BZ) nagyságát a különböző irányokban van Herk képlete alapján határoztuk meg, mely figyelembe veszi a betegbeállítás szisztematikus (Σ) és random (σ) hibáját adott betegpopulációra számítva (108). A képlet alapján kiszámolt biztonsági zóna használata biztosítja, hogy a betegek 90%-ánál a PTV megkapja az előírt dózis 95%-át. Szisztematikus hibának nevezünk bármilyen olyan hibát, mely minden kezelési frakció során jelentkezik, azaz a hatása ismétlődő. Véletlenszerű hibák a különböző frakciók során eltérő mértékben jelentkeznek, hatásuk kisebb, mint a szisztematikus hibáké. A CTV-PTV biztonsági zóna nagyságát a szisztematikus és random hibák összessége adja:

$$BZ = 2,5 \times \Sigma + 0,7 \times \sigma.$$

Eredmények

IV.1. A 3D-KRT és az IG-IMRT dozimetriai összehasonlítása

A céltérfogat lefedettsége szempontjából mindkét technika esetén a PTV-vel átlagdózisa 36,9 Gy volt. Sem a PTV-vel, sem a CTV $V_{95\%}$, illetve CTV $V_{90\%}$ értékeiben nincs szignifikáns különbség a két technika között. Védendő szervek tekintetében az azonos oldali emlőt vizsgálva az IG-IMRT technikával jobb eredményt kaptunk, mint 3D-KRT-vel. Az azonos oldali emlő $V_{100\%}$ értékek 7,2% és 10,3% voltak IG-IMRT-vel és 3D-KRT-vel, míg a $V_{50\%}$ értékei 35,3% és 44,1% voltak, azonos sorrendben. Ugyanezen térfogatban a D_{max} a 3D-KRT-nél 103,9%, az IG-IMRT-nél 104,6% volt, mely különbség nem szignifikáns. Az ellenoldali emlő a 3D-KRT-vel védhető jobban, a V_{10} és V_5 0%-ok, míg IG-IMRT-vel ugyanezen paraméterek 8,1% és 0,3 % voltak. Az azonos oldali tüdő terhelésében szignifikánsan jobb eredményeket kaptunk a non-

koplanáris 3D-KRT-vel. A 3D-KRT-hez képest az IG-IMRT-nél a V_{10} és az MLD értékek az azonos oldali tüdőre rendre szignifikánsan magasabbak voltak: 10% vs. 34%; és 4,7% vs. 8,5% (mindkettőnél $p < 0,01$). Az IMRT-s tervek azonban a nagyobb dózisok tekintetében már nem rosszabbak, mint a 3D-KRT technikánál. Ellenoldali tüdő $V_{5\%}$ értéke a 3D-KRT technikánál (0%) szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az IMRT (8%; $p < 0,001$) tervekben. A 3D-KRT technikával az ellenoldali tüdő és emlő dózismaximuma átlagosan rendre 0,3 és 0,5 Gy volt, míg az intenzitásmodulált technikával mindkét térfogatra 3 és 4 Gy közötti átlagértékeket kaptunk. Szív esetén szignifikánsan alacsonyabb terhelést kaptunk a 3D-KRT technikával, bal oldali emlődaganatok esetén szív V_5 és V_{15} értékek 1,5% és 0,1%-ok voltak míg IMRT-vel 22,6% és 2,9%-nak bizonyultak. Ugyanez a különbség látható jobb oldali daganatok esetén is, 3D-KRT-vel V_5 és V_{15} 0% és 0% voltak, IMRT-vel 16,8% és 0,7% azonos sorrendben. Az ellenoldali tüdő és emlő mindkét technika esetén kis dózisban részesült. Kimutatható eredmények és különbségek csak az előírt dózis 5%-ánál vannak, ennél magasabb terhelést egyik ellenoldali szerv sem kapott. Összességében elmondható, hogy 3D-KRT-vel alacsonyabb integráldózis mellett végezhetők a kezelések, és az azonos oldali emlőn kívül jobban kíméli a védendő szerveket. Statikus IMRT-vel homogénebb dózisoszlást tudunk elérni kiváló konformitás mellett, azonban a rizikószervek dózisterhelései magasabbaknak bizonyultak. Az általunk meghatározott dózismegszorításokat azonban mindig betartottuk.

IV.2 Klinikai eredmények, mellékhatások 3D-KRT-vel és IG-IMRT-vel kezelt betegeknél

A két karon a betegnél az átlagos patológiai tumorméret 12 mm (tartomány: 5-30 mm) volt. Az átlagos PTV_EVAL térfogat 152,6 cm³ (tartomány: 42, 0-460,7 cm³), az átlagos PTV/teljes emlő arány 0,17 (tartomány: 0,05-0,40) volt. A CTV és a PTV_EVAL 95%-os dózis általi lefedettsége (V_{95CTV} és V_{95PTV_EVAL}) átlagosan 99,9% (tartomány: 96-100%) és 99,6% (tartomány: 95-100%) volt, azonos sorrendben. A CTV és a PTV_EVAL 90%-os dózis általi lefedettsége (V_{90CTV} és V_{90PTV_EVAL}) átlagosan 100% (tartomány: 99,9-100%) és 99,9% (tartomány: 99,3-100%) volt, azonos sorrendben. A PTV_EVAL legalább 90%-át lefedő dózis (D_{90}) átlagosan az előírt dózis 98,6% volt. A kezelt oldali emlő D_{max} 104,8% (tartomány: 99,2-117%) volt. Az átlagos MHD és V_5 szív 3,8% (tartomány: 0,5-15,3%) és 17,4% (tartomány: 0-48,3%) volt bal oldali és

1,5% (tartomány: 0–4,6%) és 6,45% (tartomány: 0–34,6%) jobb oldali emlőbesugárzás esetén. Az átlagos azonos oldali tüdőre az MLD és V10_{tüdő} 8,5% (tartomány: 1,5–19 %) and 26,6% (tartomány: 2–58 %), míg az ellenoldali tüdőre 1,5% (tartomány: 0,3–6,2%) és 10,5% (tartomány: 0–30,5%), voltak, azonos sorrendben. Átlagosan 90 hó követési időt követően (tartomány: 67-156) három (2,9%) helyi daganatkiújulás jelentkezett, mindhárom a 3D-KRT karon 54, 88 és 126 hónappal a sugárkezelést követően. Mindhárom betegnél teljesemlő-eltávolítás történt és jelenleg valamennyien életben vannak. Az azonos oldali emlőrecidíva kiújulásáig (IBTR) eltelt átlagos időtartam 7,4 év volt (SD 1.3; tartomány: 4.5–10.5). A 7 éves IBTR arány 1,1% (95%CI: +/- 2.1) volt. Szintén egy betegnél (0,9%) a követés 24. hónapjában ellenoldali emlődaganatot észleltünk, ami miatt emlőmegtartó műtét és teljesemlő-besugárzás történt. Így a 7 éves ellenoldali emlődaganat arány 1,0% [95%CI: +/- 1,9]) volt. A 7 éves regionális relapszus arány (RR) 1,0% (95%CI: +/- 1,9) volt. Összességében a 7 éves lokoregionális relapszus arány (LRR) 2,0% (95%CI: +/- 2,8) volt. A követés során két (1,9%) távoli áttétet (DM) és 7 (6,7%) második primer tumort észleltünk. A 7 éves távoli áttét aránya 3,1% (95%CI: +/- 4,3) volt. 6 (5,8%) beteg halálozott el a követés során, közülük 1-nél (0,9%) volt emlőrákhoz köthető a halál, többszörös csontáttétek miatt. A 7 éves teljes túlélés (OS) 94,8% volt. Az összesített korai és késői mellékhatásokat, valamint a kozmetikai eredményeket a 1. táblázatban foglaltam össze.

1. táblázat: Összesített korai, késői mellékhatások és kozmetikai eredmények

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3-4
Korai mellékhatások				
Bőr	48 (46,2%)	54 (51,9 %)	2 (1,9 %)	0 (0%)
Emlő parenchyma	61 (58,7%)	43 (41,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Fájdalom	76 (73,1 %)	26 (25 %)	2 (1,9 %)	0 (0%)
Késői mellékhatások				
Bőr	89 (85,6 %)	15 (14,4%)	0 (0%)	0 (0%)
Fibrozis	74 (71,2 %)	26 (25%)	3 (2,9 %)	1 (0,9%)
Zsírnekrózis	94 (90,4 %)	10 (9,6 %)	0 (0%)	0 (0%)
Fájdalom	97 (93,3 %)	7 (6,7 %)	0 (0%)	0 (0%)

Kozmetikai eredmény	Kitűnő	Jó	Elfogadható	Rossz
Orvos által értékelve	57 (54,8 %)	40 (38,5 %)	7 (6,7 %)	0 (0%)
Beteg által értékelve	57 (54,8 %)	41 (39,5 %)	6 (5,7 %)	0 (0%)

Korai mellékhatásként G1 és G2 bőrpír 54 (51,9 %) és 2 (1,9 %), G1 ödéma 43 (41,3 %), G1 és G2 fájdalom pedig 26 (25 %) és 2 (1,9 %) betegnél jelentkezett. Grade 3-4 akut mellékhatást nem észleltünk. 6 éves követési időt követően késői mellékhatásként G1 pigmentáció 15 (14,4 %), G1, G2 és G3 fibrózis 26 (25 %), 3 (2,9 %), 1 (0,9 %), G1 zsír- nekrozis pedig 10 (9,6 %) betegnél alakult ki. G1 fájdalmat 8 (7,7%) betegnél észleltünk. Az IMRT-vel kezelt betegeknél $\geq$ G2 késői mellékhatás nem fordult elő. A kiváló és jó kozmetikai eredmény aránya 93,3%, elfogadható/rossz eredmény 7 betegnél (6,7%) volt, utóbbiak közül valamennyi a 3D-KRT karon voltak. A mellékhatásokról és kozmetikai eredményekről digitális fotódokumentáció is készült.

IV.3. A CTV-PTV biztonsági zóna ellenőrzése

A CTV-PTV biztonsági zóna nagyságát 60 betegnél 540 kezelés előtt elvégzett CT verifikáció során meghatározott 1620 betegbeállítási pontatlanság adataiból a van Herk képlet alapján számítottuk ki. A CTV-PTV biztonsági zóna nagysága képvezérelt sugárkezelés nélkül 9, 10 és 14 mm volt LAT, LONG, és VERT irányokban. Frakciónkénti képvezérléssel és „on-line” korrekcióval ez a biztonsági zóna 5, 5, és 6 mm-re volt csökkenthető, azonos sorrendben (2. táblázat). Eredményeink alapján a korábban 3D-KRT-vel kezelt betegeknél alkalmazott 1 cm-es CTV-PTV biztonsági zóna nagysága biztonságosan csökkenthető 5 mm-re, napi képvezérlés alkalmazásával. Számításaink szerint a képvezérelt terápiának köszönhetően a PTV térfogata átlagosan 32%-kal volt csökkenthető IG-IMRT-vel, és az azonos oldali emlő állományának átlagosan 9%-kal kisebb térfogatát kellett besugarazni, mint 3D-KRT-vel (képvezérlés nélkül).

2. Táblázat: Szisztematikus és random hibák és a van-Herk képlet alapján számított CTV-PTV biztonsági zóna nagysága képvezérléssel

	LAT	Eltérés LONG	VERT	LAT	Szórás (SD) LONG	VERT
Átlag hiba (tartomány)	1,4 (0,4- 2,8)	0,1 (0,2-2,8)	0,1 (0,1- 2,8)	1,5 (0,4- 2,5)	2,0 (0,5-2,6)	1,5 (0,7- 2,2)
Szisztematikus hiba	1,6	1,5	2,0			
Random hiba	1,5	2,1	1,5			
PTV biztonsági zóna	5,1 mm	5,0 mm	6,1 mm			

Következtetések

- Szekvenciális, fázis II klinikai vizsgálat keretében bevezettük a háromdimenziós konformális, valamint a képvezérelt, intenzitásmodulált külső besugárzással végzett gyorsított, részleges emlőbesugárzást a hazai klinikai gyakorlatba.
- Igazoltuk, annak a TERT-el összemérhető hatékonyságát és biztonságosságát, illetve kidolgoztuk a besugárzástervezésben használható dózis-térfogat előírási paramétereket és dóziskorlátokat.
- Eredményeink alapján a megfelelő technikai paraméterekkel és minőségbiztosítással végzett 3D-KRT-vel vagy IG-IMRT-vel végzett APERT klinikai vizsgálaton kívül is alkalmazható alternatívája a teljesemlő-besugárzásnak és a szövetségi brachyterápiával végzett APERT-nek.
- Napi képvezérelt sugárkezeléssel a CTV-PTV biztonsági zóna nagysága 5 mm-re csökkenthető, így jelentős céltérfogat-csökkenés érhető el, mely enyhébb mellékhatásokkal járhat.
- A 3D-KRT technika előnye, hogy kis dózisokkal kis térfogatokat terhel, és jól kíméli a védendő szerveket a tangenciális mezőelrendezésének köszönhetően. Az IMRT magas fokú konformitásának köszönhetően minimalizálja az azonos oldali emlőben várható mellékhatásokat, szignifikánsan rövidebb kezelési időt érhetünk el vele, azonban nagyobb terhelést jelent néhány védendő szervre vonatkozóan.

Publikációs jegyzék

Az értekezés témájában írt saját közlemények:

1. **Mészáros N.**, Smanykó V., Major T., Stelczér G., Levente J., Zaka Z., Pukancsik D., Takácsi-Nagy Z., Polgár Cs.: Implementation of Stereotactic Accelerated Partial Breast Irradiation Using Cyber-Knife – Technical Considerations and Early Experiences of a Phase II Clinical Study. Pathol Oncol Res 2020 May 29. doi: 10.1007/s12253-020-00821-3. Online ahead of print. **IF: 2,826**
2. **Mészáros N.**, Major T., Stelczér G., Zaka Z., Mózsai E., Pukancsik D., Takácsi-Nagy Z., Fodor J., Polgár Cs.: Implementation of image-guided, intensity modulated accelerated partial breast irradiation – Three-year results of a phase II clinical study. Strahlenther Onkol Jan; 193 (1):70-79. 2017 **IF: 2,898**
3. Mózsai E., **Mészáros N.**, Major T., Fröhlich G., Stelczér G., Sulyok Z., Fodor J., Polgár Cs.: Accelerated partial breast irradiation with external beam three-dimensional conformal radiotherapy. Five-year results of a prospective phase II clinical study. Strahlenther Onkol 190 (5):444-50 (2014). **IF: 2,914**
4. Major T., Stelczér G., Pesznyák Cs., **Mészáros N.**, Polgár Cs.: Multicatheter interstitial brachytherapy versus intensity modulated external beam therapy for accelerated partial breast irradiation: A comparative treatment planning study with respect to dosimetry of organs at risk. Radiother Oncol S0167-8140 (16) 31241-5? (2016) **IF: 4,817**
5. Stelczér G., Major T., **Mészáros N.**, Polgár Cs., Pesznyák Cs.: External beam accelerated partial breast irradiation: dosimetric assessment of conformal and three different intensity modulated techniques. Radiol Oncol 53(1):123-130 (2019). **IF: 1,846**
6. Stelczér G., Tatai-Szabó D., Major T., **Mészáros N.**, Polgár Cs., Pálvölgyi J., Pesznyák Cs.: Measurement of dose exposure of image guidance in external beam accelerated partial breast irradiation: Evaluation of

differential techniques and linear accelerators. Phys Med. Jul;63:70-78 (2019). IF: 2,532

Magyar nyelvű lektorált közlemények:

7. **Mészáros N.**, Major T., Stelczer G., Zaka Z., Mózsai E., Fodor J., Polgár Cs. Gyorsított, részleges külső emlőbesugárzás képvezérelt, intenzitásmodulált radioterápiával emlőmegtartó műtét után – Fázis II klinikai vizsgálat előzetes eredményei. Magyar Onkológia 59 (2):111-8 (2015)
8. Stelczer G., Major T., **Mészáros N.**, Polgár Cs., Pesznyák Cs. Modern besugárzási technikák dozimetriai összehasonlítása gyorsított részleges külső emlőbesugárzásnál. Magyar Onkológia, 60 (4): 305-311 (2016)

Az értekezés témájában írt közlemények összesített impakt faktora: 17,833

Az értekezés témaköréhez szorosan nem kapcsolódó egyéb lektorált közlemények:

1. Smanykó V, **Mészáros N.**, Újhelyi M, Fröhlich G, Stelczer G, Major T, Mátrai Z, Polgár C.: Second breast conserving surgery and interstitial radiotherapy for the treatment of breast tumor local recurrences. Five-year results. Orv Hetil. Mar;159(11):430-438. (2018) IF: **0,564.**
2. Smanyko V., **Meszaros N.**, Újhelyi M, Fröhlich G, Stelczer G, Major T, Mátrai Z, Polgár C.: Second breast-conserving surgery and interstitial brachytherapy vs. salvage mastectomy for the treatment of local recurrences: 5-year results. Brachytherapy May - Jun;18(3):411-419. (2019) IF: **2,030.**
3. Mátrai Z, Újhelyi M, Kovács T, Kelemen P, Sávolt Á, Kovács E, Éles K, **Mészáros N.**, Kenessey I, Stamatou A, Pukancsik D.: Evaluation of a Retroglanular Oncoplastic Technique as a Standard Level I Oncoplastic Breast-Conserving Surgery: A Retrospective Clinicopathologic Study of 102 Patients With Breast Cancer. Clin Breast Cancer Jun;19(3):e459-e467. (2019) IF: **2,762**

4. Pukancsik D, Kelemen P, Gulyás G, Újhelyi M, Kovács E, Éles K, **Mészáros N**, Kenessey I, Pálházi P, Kovács T, Kásler M, Mátrai Z.: Clinical experiences with the use of ULTRAPRO® mesh in single-stage direct-to-implant immediate postmastectomy breast reconstruction in 102 patients: A retrospective cohort study. *Eur J Surg Oncol.* 43(7):1244-1251. (2017). **IF: 3,688.**
 5. Pukancsik D, Kelemen P, Újhelyi M, Kovács E, Udvarhelyi N, **Mészáros N**, Kenessey I, Kovács T, Kásler M, Mátrai Z.: Objective decision making between conventional and oncoplastic breast-conserving surgery or mastectomy: An aesthetic and functional prospective cohort study. *Eur J Surg Oncol.* 43(2):303-310. (2017). **IF: 3,688.**
- Stelczér G, Tatai-Szabó D, Major T, **Mészáros N**, Polgár C, Pálvölgyi J, Pesznyák C.: Measurement of dose exposure of image guidance in external beam accelerated partial breast irradiation: Evaluation of different techniques and linear accelerators. *Phys Med.* 2019 Jul;63:70-78. **IF: 2.485**

Az értekezés szerzőjének összesített impakt faktora: 33,072.