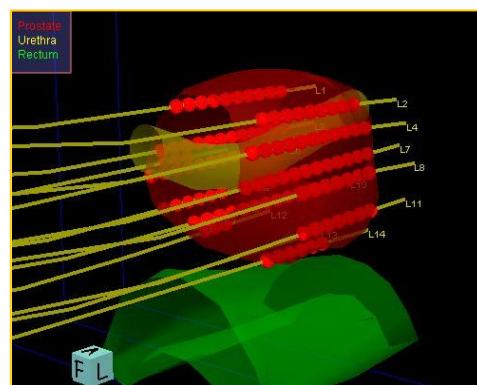
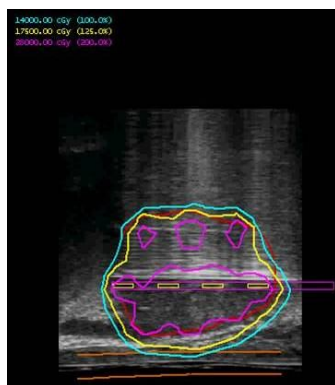


A KIS ÉS NAGY DÓZISTELJESÍTMÉNYŰ BRACHYTERÁPIA BEVEZETÉSE ÉS EREDMÉNYEI A PROSZTATADAGANATOK DEFINITÍV SUGÁRKEZELÉSÉBEN

dr. Ágoston Péter



Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola
Vezető: **dr. Komoly Sámuel, egyetemi tanár**

Sebészet és határterületei program
Programvezető: **dr. Horváth Örs Péter, egyetemi tanár**

Készült az Országos Onkológiai Intézet Sugárterápiás Központjában

Témavezető: **dr. Polgár Csaba, egyetemi tanár**



2013.

A. BEVEZETÉS

A Nemzeti Rákregiszter adatai szerint prosztatata karcinóma (PK) Magyarországon a férfiak negyedik leggyakoribb daganatos megbetegedése és a negyedik leggyakoribb daganatos halálok (1). A prosztatadaganatos betegek kezelése függ a várható életkilátástól, a tumor stádiumától és a prognosztikai csoporttól (2).

A nem áttétes PK aktív kezelése radikális műtéttel vagy sugárkezeléssel történhet. Mindkét eljárást kiegészítheti a keringő androgének hatását a tumoros sejteken csökkentő hormonterápia (HT). A prosztatadaganatok sugárkezelése végezhető külső sugárforrással, ún. külső sugárterápiával (KST), vagy szövetségi besugárzással, ún. brachyterápiával (BT).

A prosztatata szövetségi (intersticiális) BT-ja során a sugárforrásokat közvetlenül a daganatos dűlmirigybe juttatjuk a gáton keresztül bevezetett tűkön át. A transzrektális ultrahang (TRUH) és a brachyterápiás tervezőrendszerek bevezetésével a prosztatata BT alkalmazása az elműlt három évtizedben világszerte elterjedt. A TRUH vezetésével végzett transzperineális tűbeszűrés és a számítógépes BT-s tervező rendszerekkel számolt dozimetria miatt a prosztatára és a környező védendő szervekre leadott dózis pontosabban meghatározhatóvá, a sugárforrások beűltetése pedig jól ellenőrizhetővé vált.

A BT-ban használt izotóp dózisteljesítménye alapján megkülönböztetűnk kis dózisteljesítműű („low-dose-rate”, LDR) és nagy dózisteljesítműű („high-dose-rate”, HDR) BT-t. A beteg prosztatájába véglegesen beűltetett LDR sugárforrásokkal végzett permanens implantációs prosztatata brachyterápia (PIPB) a korai, szervre lokalizált PK-ban mára a radikális prostatektómiával (RP) azonos gyógyulási esélyt nyűjtó alternatív kezelési módszerre vált (3). Az irídium-192 izotóppal végzett HDR-BT-t főként a KST kiegészítéseként, dóziskiemelésre (űn. „boost” kezelésre) használták (4). A HDR-BT egyszeri nagy dózis képvezérelt, pontos kiszolgáltatását teszi lehetővé, és így a KST-val együtt alkalmazva a prosztatára adott biológiaiilag hatásos dózis jelentősen növelhető. Az elműlt hűsz év klinikai eredményei alapján (5) a prosztatára adott nagyobb dózis javítja a PK lokális kontrollját és a biokémiai relapszusmentes túlélést (bRMT).

A HDR-BT és a PIPB a prosztatata sugárkezelésének két korszerű módszere, előbbi a lokálisn kiterjedt közepes és nagy kockázatű betegek sugárkezelésének eredményességét fokozza, utóbbi pedig a korai PK-ban a radikális műtűt alternatívája a mellékhatások kis kockázatával és mindűssze 1-2 napos kűrházi ápolással (6). Ezt felismerve az ezredfordulón megalakult intűzetűnk Sugárterápiás Osztályán a prosztatata sugárterápiás munkacsoport, ami e két módszer hazai bevezetését tűzte ki célul.

Értekezésemben bemutatom a 3D-KRT-val együtt adott HDR BT-val végzett kiegészítő („boost”) kezelés magyarországi bevezetését, ismertetem a prospektív klinikai vizsgálat keretében kezelt első száz betegünk eredményeit. Beszámolok a PIPB hazai bevezetéséről és az első hetvenöt, egymást követő, prospektív klinikai vizsgálat keretében kezelt betegünkkel szerzett korai tapasztalatainkról.

B. CÉLKITŰZÉSEK

1. Prostatata HDR-BT módszerének bevezetése szervre lokalizált közepes és nagy kockázatú, valamint lokálisan előrehaladott PK-ás betegek kezelésében.
2. HDR-BT-s kiegészítő („boost”) besugárzással kezelt betegek 5 éves eredményeinek értékelése.
3. Brachyterápiás dózis-térfogati paraméterek és a sugárkezelés klinikai eredményeinek összevetése.
4. A PIPB módszerének bevezetése szervre lokalizált alacsony és válogatott közepes kockázatú PK-ás betegek kezelésében.
5. A PIPB korai mellékhatásainak ismertetése.
6. A PIPB késői mellékhatásainak értékelése a legalább 1 évig követett betegeknél.

C. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

C.1. HDR-BT

Az elmúlt két évtizedben a szervre lokalizált PK definitív sugárkezelése eredményességének javítására tett erőfeszítéseknek két fő iránya volt. Az egyik a hormonterápia (HT) együtt adása sugárkezeléssel, a másik a prosztatára leadott dózis növelése. Ez utóbbi alapját a prosztatarák dózis-válasz összefüggését igazoló kísérletes és klinikai tanulmányok szolgáltatták. A dózisznövelés lehetséges KST-val (7), illetve BT-val is (8). A BT-val adott dózisznöveléskor a betegbeállítási pontatlanság és szervelmozdulás gyakorlatilag teljesen kiküszöbölhetőek.

A PK kezelésében a HDR-BT-t dózisznövelésre elsőként Bertermann és mtsai (9) alkalmazták 1985-ben a németországi Kielben. 1995-ben Martinez és mtsai (10) közlik az első, prostatata HDR-BT-t dózisznövelésre alkalmazó fázis I-II vizsgálat eredményét. A

biztonságos alkalmazhatóságot igazoló közlemények megjelenése után a módszer világszerte gyorsan elterjedt.

Intézetünkben 1996. óta alkalmazzuk dózisznövelés céljára a prosztatata 3D-KRT-ját (11). A HDR-BT-ás „boost” kezelést 2001. decemberében vezettük be osztályunkon (12).

Pieters és mtsai (13) a KST + HDR-BT-t hasonlították össze egyedüli KST-val és PIPB-s „boost” kezeléssel. A szakirodalmi áttekintést végző tanulmány szerint a KST, illetve a PIPB-s „boost” kezelés biokémiai relapszusra vonatkozó veszélyhányadosa („hazard ratio”; HR) a HDR-BT-s „boost”-hoz képest 1,40, illetve 1,37 volt, ebben a sorrendben. A teljes túlélésben szintén a HDR-BT-s „boost” kezelés bizonyult a legjobbnak. Az egyedüli KST, illetve a PIPB-s „boost” kezelés HR-ja a teljes túlélésre vonatkozóan a HDR-BT-s „boost” kezeléshez képest 1,5, illetve 2,33 volt.

Napjainkban a dózisznövelés egyik ígéretes módja a HDR-BT. Minden dóziseszkalációs technika közül ezzel a módszerrel érhető el a legnagyobb biológiai hatásos dózis (110-130 Gy).

C.2. Permanens implantációs prosztatata brachyterápia (PIPB)

A szövetközi, LDR BT vagy PIPB lényege, hogy alacsony aktivitású, kis méretű (esetünkben 4,5 x 0,8 mm) fémtokba zárt sugárforrásokat (általában jód-125 vagy palládium-103 izotópok) ültetünk véglegesen a prosztatába. A kis kapszulákat magoknak, „seed”-eknek is nevezik. Innen ered az eljárás „seed implantáció” elnevezése. A sugárforrások a felezési idejüknek megfelelően több hónap alatt elnyújtva adják le a prosztatában a kívánt dózist. A módszer előnye, hogy a beültetés mindössze 1-2 napos kórházi benntartózkodást igényel, kevés mellékhatással jár, és a szervre lokalizált, korai PK radikális, teljes gyógyulást célzó kezelési lehetőségei közül (KST, RP) ezzel az eljárással a legkisebb az inkontinencia és az impotencia előfordulása (14).

A PIPB-hez leggyakrabban használt izotóp a jód-125 (felezési idő: 59,4 nap, átlagos energia: 28 keV). A beültetés történhet egymástól különálló, szabad (ún. „loose seed”) vagy egymással összefüggő, ún. kötött (lehet ún. fűzött azaz „stranded” vagy kapcsolt, azaz „linked seeds”) sugárforrásokkal. Herbert és mtsai (15) ezeröttszáz beteg implantációjának retrospektíven gyűjtött adatait közölték, akik közül 327 szabad, 1173 beteg pedig kötött sugárforrással kapta a kezelést. A 7-éves biokémiai tünetmentesség aránya nem különbözött a szabad és kötött sugárforrással végzett implantáció után (93,5% és 94%; $p=0,85$).

Saibishkumar és mtsai (16) vizsgálatukban, amelyben 20 szabad és 20 kötött sugárforrással végzett implantációjának dozimetriai adatait hasonlították össze különböző időpontokban végzett posztimplantációs tervek alapján. Szabad sugárforrással szignifikánsan kisebbnek találták a rektumot és uretrát ért adott térfogati dózisokat. A szabad sugárforrás hátránya az azonban az ún. „seed elvándorlás” lehetősége.

Eredmények külső besugárzással együtt adott PIPB-val

A PIPB-t közepes és nagy kockázatú, szervre lokalizált PK-ban a KST kiegészítésére is alkalmazzák. Több munkacsoport közölte hosszú távú eredményeit. A seattle-i munkacsoport 223 betegnél 45 Gy limitált kismencedei mezőkből adott KST után 4 héttel 90 Gy Pd-103 vagy 120 Gy I-125 „boost” besugárzást végzett PIPB-val (17). A betegek medián követési ideje 9,4 év volt. A 15-éves bRMT a teljes betegcsoportra 74%, kis, közepes és nagy kockázatú betegeknél 85,8%, 80,3% és 67,8% ($p = 0,002$) volt, ebben a sorrendben.

Eredmények egyedüli PIPB-val

Sylvester és mtsai (18) 11,7 éves medián követési idő után közzétették eredményeiket egyedüli PIPB-val. A 215 klinikailag szervre lokalizált (T1-2 N0 M0) prosztatatarákos beteg 15-éves bRMT-e egyedüli PIPB-val 80,4 % volt. A kis, közepes és nagy kockázatú betegeknél a 15-éves bRMT 85,9%, 79,9%, és 62,2% volt, ebben a sorrendben. Más szerzők is közöltek kiváló hosszú távú eredményeket egyedüli PIPB alkalmazásával (19, 20). A kezeléssel elért lokális kontroll 90-95% között van kis és közepes rizikójú betegeknél.

D. BETEGANYAG ÉS MÓDSZEREK

D.1. HDR-BT

HDR-BT-ával kezelt betegek

A lokális dózisznövelés új eljárásaként 2001. decemberében végeztük el az első nagy dózisteljesítményű prosztatata brachyterápiás kezelést az Országos Onkológiai Intézet Sugárterápiás Osztályán. 2001. decembere és 2010. októbere között 280 beteget kezeltünk közepes vagy nagy kockázatú, szervre lokalizált (T1-3 N0 M0) PK miatt ezzel a módszerrel.

A betegek külső besugárzást kaptak 3D-KRT formájában, majd 1-2 frakcióban HDR-BT-s „boost” kezelést végeztünk. A dolgozatban a 2001. és 2005. között kezelt első 100 beteg eredményeit értékeltem, akiknél egy frakcióban végeztük a HDR-BT-t. A betegeket prognózis szerint közepes és nagy kockázatú csoportba soroltuk, amihez a D’Amico’-féle beosztást használtuk (21). A betegek klinikai jellemzők szerinti megoszlását mutatja az [1. táblázat](#).

1. táblázat: Külső besugárzással és egy HDR-BT-s frakcióval kezelt prosztatarákos betegek (n=100) klinikai jellemzői

Jellemző	n
T státusz *	
T1	43
T2a-c	25
T3a-b	32
Kezelés előtti PSA (ng/ml)	
<10	35
10-20	36
>20-60	29
Szövettani grade	
I	42
II	35
III	19
Prognosztikai csoport	
Közepes kockázat	39
Nagy kockázat	61

PSA = prosztata specifikus antigén; *AJCC 2002 = American Joint Committee on Cancer staging beosztás, 2002, 6. kiadás.

A betegek medián életkora 65 év (tartomány: 50-80 év) volt, a kezelés előtti prosztata specifikus antigén átlagos értéke 18 ng/ml (tartomány: 4-58 ng/ml) volt. A dolgozatban csak azoknak a betegek a kezelését elemeztem, akinél a kezelés előtti PSA értéke 60 ng/ml alatt volt.

Staging vizsgálatok során meghatároztuk a daganatok TNM státuszát. A World Health Organization (WHO) szövettani beosztását használtuk. Amennyiben a szövettani leleten

megadták a Gleason score vagy grade értéket, úgy azt a WHO grade-nek megfelelően adtuk meg a beosztásban.

A közepes kockázatú betegeknek 3-6 hónapos, a sugárkezelés előtt adott hormonterápiát (neoHT) javasoltunk, a nagy kockázatú csoportban pedig a radioterápia után további 2-3 éves hosszú adjuváns HT-t (adjHT). Tizenhat beteg elutasította a hormonkezelést vagy a hormonkezelés belgyógyászati okokból fokozott kockázatú lett volna, amit a beteg nem vállalt. A HT átlagos időtartama 17,7 hónap (tartomány: 4-60 hónap) volt. Harmincnégy beteg egy évnél rövidebb ideig (rHT), 46 beteg pedig 1 évnél tovább kapott HT-t (hHT). A HT végétől számított medián követési idő 50 hónap (tartomány: 0-88 hónap) volt, tehát a kezelési eredményeket a HT hatása már kevésbé befolyásolta.

Külső sugárterápia (KST)

Az KST-t háton fekvő helyzetben térd-láb rögzítő rendszer alkalmazásával végeztük telt hólyag mellett, 3D-KRT formájában. A KST-t napi 2 Gy-es frakciókban végeztük, hetente ötször. A nagy kockázatú betegek a kismedencére 46 Gy medián (tartomány: 27-50 Gy) dózist kaptak, amit a prosztatata és vezikulák besugárzása követett medián 60 Gy (tartomány: 40-61 Gy) dóziséig. A közepes kockázatú betegek kismedencei nyirokrégióját nem kezeltük, a prosztatára és a vezikulákra 60 Gy medián dózist (tartomány: 40-61 Gy) adtuk.

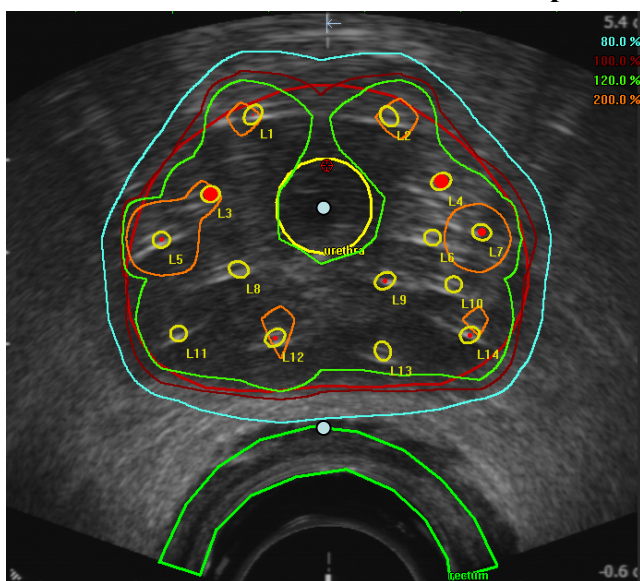
A HDR-BT technikája

A TRUH-vezérelt transzperineális konformális szövetközi HDR-BT-hoz az implantációt a KST közben, annak első 4 hetében végeztük. A kezeléshez irídium-192 sugárforrást használtunk, a kezelés általában 6-10 percig tartott. Az implantációt spinális érzéstelenítésben, kőmetsző helyzetben végeztük. A prosztatáról 5 mm-ként transzverzális UH képeket készítettünk egy léptető egység segítségével. A képeket a tervező rendszerbe továbbítottuk. A céltérfogat a prosztatata mirigyállománya volt az esetleg látható tumoros terjedéssel együtt. A húgycső centrumában uretra referenciapontot, a detektor külső felszínétől 0,5 mm-re pedig anterior irányban rektális referenciapontot jelöltünk ki minden transzverzális szeleten.

Virtuális előtervet készítettünk, a dózistervezés során geometriai és grafikus optimalizálást alkalmaztunk. A prosztatata kontúrára előírt dózis az első 6 betegnél 8 Gy, majd a további 94 betegnél 10 Gy volt. A kezelési tervet akkor fogadtuk el, ha a prosztatata

térfogatának legalább 95%-a megkapta az előírt dózist és az uretra, illetve rektum referencia pontok legnagyobb dózisa nem haladta meg az előírt dózis 125%, illetve 80%-át. Az előterv alapján fém tűket szúrtunk a prosztatába tüvezető sablonon át a gát felől, valósídejű TRUH ellenőrzéssel. Beszúrásakor a tűk helyzetét igazítottuk a terven a valódi helyzetüknek megfelelően (valósídejű tervezés). Az összes igazítást követően újra dózisoptimalizálást végeztünk (22), és így nyertük a végső dóziseloszlást (1. ábra).

1. ábra: Prosztata HDR-BT dóziseloszlás transzverzális UH képe.



Piros pontok: tűk helyei; piros vonal: prosztata kontúr; sárga kör: húgycső; zöld cikk: rektum 0,5 cm-es sávja; világoskék körök: uretra és rektum referencia pontok; vékony világoskék, bordó, zöld, narancssárga vonalak: az előírt dózis 80, 100, 120, 200%-át jelző izodózigörbéi.

A betegeket nagy dózisteljesítményű, távirányítású utántöltő készülékkel kezeltük. A kezelésekhez Ir-192 léptetett sugárforrást használtunk 370 GBq kezdő aktivitással.

Betegkövetés KST és HDR-BT után

Mind a 100 betegnél lehetséges volt a biokémiai és klinikai végpontok elemzése, a toxicitás és az implantációs paraméterek vizsgálata. A lokális tumor kontroll (LTK), a regionális tumor kontroll (RTK), a teljes túlélés (TT), a betegségspecifikus túlélés (BST), a klinikai relapszusmentes túlélés (kRMT), a távoli metasztázismentes túlélés (TMMT), a biokémiai relapszusmentes túlélés (bRMT) és a mellékhatás-mentes túlélés időpontját a sugárkezelés befejezésének napjától számítottuk. A biokémiai relapszust a Phoenix

kritériumok szerint (23) állapítottuk meg: a sugárkezelést követő legkisebb PSA érték elérését (nadir) követő 2 ng/ml-es emelkedés. A húgyhólyag és a belek korai és késői mellékhatásainak osztályozásához a RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer) pontrendszert (24) használtuk.

Statisztikai értékelés

A túlélések és a mellékhatások kialakulásának valószínűségét Kaplan és Meier (25) módszerével számítottuk. A különböző klinikai végpontok lehetséges prognosztikai faktorait Cox-féle egyváltozós regressziós modellben vizsgáltuk (26). A statisztikai szignifikancia szintjeként a $p \leq 0,05$ értéket használtuk. Nem szignifikáns trendet akkor állapítottunk meg, ha a p -érték $> 0,05$ és $\leq 0,10$ között volt. A statisztikai feldolgozáshoz a SOLO szoftvert (Department of Biometrics, University of California, Los Angeles, USA) használtuk. Az események időbeli lefolyását kétoldalas log-rank teszttel hasonlítottuk össze (27).

D.2. Permanens implantációs prosztatata brachyterápia (PIPB)

A HDR-BT technikával szerzett 7 éves tapasztalatot követően megteremtettük a szakmai, személyi és hatósági feltételeket a szabad sugárforrással végzett PIPB bevezetéséhez. Hazánkban először 2008. év végén végeztük el az első jód-125 izotóppal végzett PIPB-t az Országos Onkológiai Intézet Sugárterápiás Központjában (28). Ilyen kezelések a mai napig egyedül intézetünkben elérhetőek. Értekezésemben ismertetem a PIPB módszerét, beszámolok az első 75 beteg kezeléséről, elemzem az implantáció során kialakult akut gasztrointesztinális (GI) és urogenitális (UG) mellékhatásokat, bemutatom az implantációk dozimetriai paramétereit.

A PIPB-val kezelt betegek

2008. december és 2011. szeptember között prospektív klinikai vizsgálat keretében 75 szervre lokalizált, kis és válogatott közepes kockázatú prosztatarákos beteget kezeltünk egyedüli PIPB-val. A betegbeválasztás feltételeit a nemzetközi ajánlások és a szakirodalom evidenciái (29, 30) szerint határoztuk meg, melynek fontosabb elemeit a **2. táblázat** mutatja.

2. táblázat: A betegbeválasztás feltételei egyedüli permanens prosztata implantációs BT-hoz

Szempont	Feltétel
Várható élettartam	> 10 év
ECOG pont	0-1
IPSS pont	≤ 15
Prognosztikai tényezők	T1-2a N0 M0 és PSA ≤ 15 ng/ml és Gleason score ≤ 6
Biopsziás minták	Legalább 6 értékelhető minta, a minták legfeljebb 50%-a pozitív
Prosztata térfogat	< 50 cm ³ (TRUH-n vagy MRI-n mérve)
Anatómiai eltérés	Csontos szeméremív interferencia nincs, nagy és aszimmetrikus üreg nincs esetleges TURP után
PIPB előtti TURP műtét	Nem volt vagy a kezelés előtt legalább 6 hónappal volt

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IPSS: International Prostate Symptom Score; TRUH: transzrektális ultrahang; MRI: mágneses rezonancia vizsgálat; PIPB: permanens implantációs prosztata brachyterápia; TURP: a prosztata transzuretrális rezekciója

A kezelt betegek prognosztikai faktorok szerinti megoszlását a **3. táblázat** szemlélteti. A betegek átlagéletkora 66 év (tartomány: 51-80 év), átlag kezelés előtti PSA (iPSA) értéke 9 ng/ml (tartomány: 3,2-15 ng/ml) volt. Harmincegy beteg (41,3%) kapott az implantáció előtt HT-t, aminek átlagos időtartama 6,4 hónap (tartomány: 2-48 hónap) volt. Negyvennégy betegnél (58,6%) a PIPB volt az egyedüli kezelés.

3. táblázat Egyedüli permanens prosztata implantációval kezelt betegek megoszlása prognosztikai tényezők szerint

Jellemző	N (%)
T státusz	
T1	33 (44)
T2	42 (56)
Kezelés előtti PSA (ng/ml)	
< 10	53 (71)
10-15	22 (29)
Biopsziás Gleason score	
2-4	9 (12)
5-6	65 (87)
7	1 (1)
Kockázati csoport	
Kis kockázat	51 (68)
Közepes kockázat	24 (32)

A PIPB-ás kezelés technikája

A kezelést spinális érzéstelenítésben végeztük. A betegek kőmetsző helyzetében a TRUH detektor automatikus motorral vezérelt forgatásával a prosztatáról és környezetéről hosszanti UH-szeleteket nyertünk, amit a besugárzástervező rendszerbe továbbítottunk. A kontúrozást a szoftver által rekonstruált transzverzális síkokon végeztük. A céltérfogat a teljes prosztata volt, védendő szervként az uretrát és a rektumot kontúroztuk. Ezután ún. előtervet készítettünk inverz optimalizálási algoritmust használva. A céltérfogatra és a védendő szervekre vonatkozó dózis- és térfogati korlátokat adtuk meg, melyeket a szakirodalmi adatok és ajánlások alapján alakítottunk ki. A prosztatára előírt dózis 145 Gy volt. Az előtervet akkor fogadtuk el, ha a céltérfogatra és védendő szervekre vonatkozó térfogati- és dóziszfeltételek teljesültek (4. táblázat).

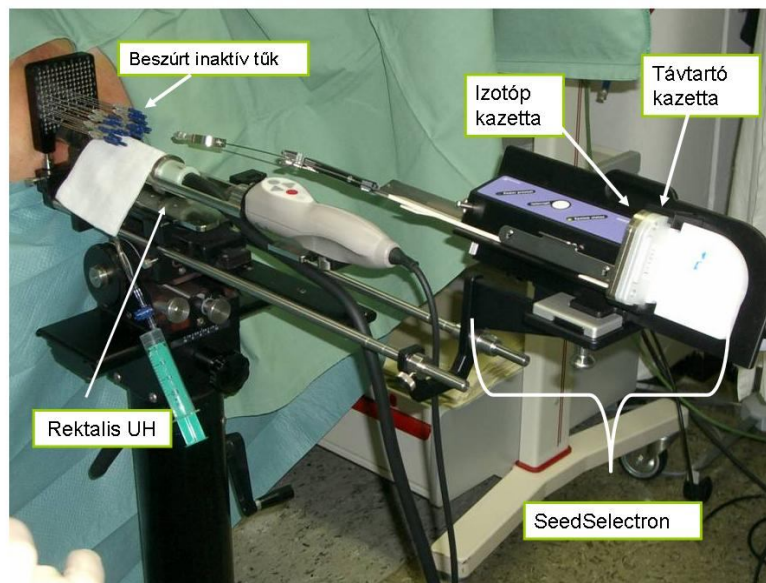
4. táblázat Az egyedüli I-125 PIPB során használt térfogati- és dózisparaméterek.

Szerv	Dózis-térfogati paraméter	Feltétel
Prosztata	V100	$\geq 95 \%$
	D90	$\geq 100 \%$
Uretra	Du10	$\leq 150 \%$
	Du30	$\leq 130 \%$
Rektum	$Dr_{0,1\text{cm}^3}$	$< 200 \text{ Gy}$
	$Dr_{2\text{cm}^3}$	$\leq 145 \text{ Gy}$

V100: a céltérfogatnak az előírt dózissal besugárzott %-os aránya; D90: a céltérfogat 90 %-át besugárzó legnagyobb dózis az előírt dózis (145 Gy) százalékában; Du10 és Du30: Az uretra térfogatának 10 és 30 %-át besugárzó legnagyobb dózis; $Dr_{0,1\text{cm}^3}$ és $Dr_{2\text{cm}^3}$: A rektum $0,1 \text{ cm}^3$ -ét és 2 cm^3 -ét besugárzó legnagyobb dózis.

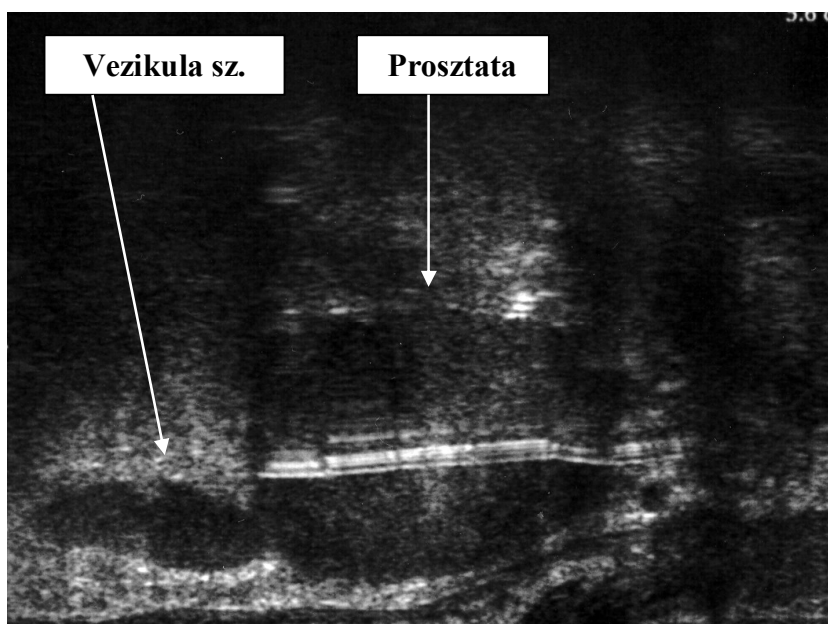
A tűket TRUH ellenőrzésével a tüvezető sablonon és a gáton át szúrtuk a prosztatába. A tervezett tűk helyzetét a beszúrt tű valós helyzetének megfelelően módosítottuk. Minden változtatást a terv valós idejű módosulása követett (intraoperatív, valós idejű tervezés). Az összes tű elhelyezése után ellenőriztük, majd elfogadtuk a végleges besugárzási tervet. A módosítások elvégzése után elfogadtuk a végleges dózistervet. A sugárforrások betöltése a „SeedSelectron” (Nucletron, Veenendaal, Hollandia) készülékkel történt valós idejű, hosszanti UH kép ellenőrzése alatt. A sugárforrások betöltése előtti helyzetet az UH tartó állványra felszerelt „SeedSelectron”-nal mutatja a 2. ábra.

2. ábra: Az UH állványra szerelt „SeedSelectron” készülék, amivel a sugárforrásokat a beteg prosztatájába beszúrt üres tűkbe töltjük.



A készülék minden tűnél egyenként automatikusan összeállítja a sugárforrás-távtartó láncolatot és egy vezérlődrót segítségével az összekötő tubuson át a tűbe tolja azt, majd a tűt visszahúzza. A betöltést is valós idejű UH ellenőrzéssel végezzük (3. ábra). A tűzdelés befejeztével C-karos röntgen átvilágító készülékkel felvételt készítünk a prosztatáról, és ellenőrizzük a beültetett sugárforrások számát és helyzetét.

3. ábra: A sugárforrás beültetésének valós idejű hosszanti UH képe közvetlenül a betöltés után.



Echodenz jelsor: beültetett sugárforrás-távtartó láncolat; echoszegény terület a sugárforrások körül a prostata és az egyik vezikula szeminális.

Perioperatív ellátás

A betegeket kielégítő vizeleti funkció esetén az implantációt követő napon bocsátottuk el. Otthonra a vizeleti panaszok megszűntéig alfa-blokkolót és gyulladáscsökkentőt adtunk. A betegeket közvetlenül ápoló személyek sugárterhelése az esetek túlnyomó részében messze elmarad az évi 1 mSv határértéktől (31). Elővigyázatosságból két hónapig nem javasoljuk a betegeknél csecsemők ölbe vételét, illetve várandós anya közvetlen közelében való hosszas tartózkodást, a házasság során pedig kondom viselését javasoljuk.

4 héttel a PIPB után natív kismedencei CT/MRI fúzió alapján elkészítjük az ún. utótervet

Betegkövetés az implantáció után

A betegeket fél évig 3 havonta, majd 5 évig félévente, ezután évente ellenőriztük. Feljegyeztük a PSA értékeket. A szövödményeket az RTOG/EORTC húgyúti és bélrendszerre vonatkozó pontrendszerével mértük. A mellékhatásokat, valamint az életminőséget rendszeresen, a betegek által kitöltött kérdőívekkel is ellenőriztük. A vizeleti funkciót az IPSS (International Prostate Symptom Score) rendszerrel, az életminőséget az EORTC QLQ-30-as életminőség kérdőív 25 kérdésből álló prosztata moduljával (QLQ-30/PR25), a szexuális funkciót az IIEF (International Index for Erectile Function) kérdőívvel mértük.

E. EREDMÉNYEK

E.1. Eredmények HDR-BT-s „boost” besugárzással

A 61,5 hónapos medián követési idő (tartomány: 7-94 hónap) alatt lokális recidíva négy (4%), regionális recidíva egy (1%) és távoli áttét 12 (12%) betegnél alakult ki. Biokémiai relapszust 15 betegnél (15%) észleltünk, utóbbiak közül 6 betegnél (6%) klinikai recidíva nélküli PSA-relapszus alakult ki. A követés során 4 beteg (4%) halt meg a prosztatarák következtében. Az egyes klinikai végpontok 5-éves becsült arányát közepes és nagy kockázatú betegekre a [5. táblázatban](#) foglaltam össze.

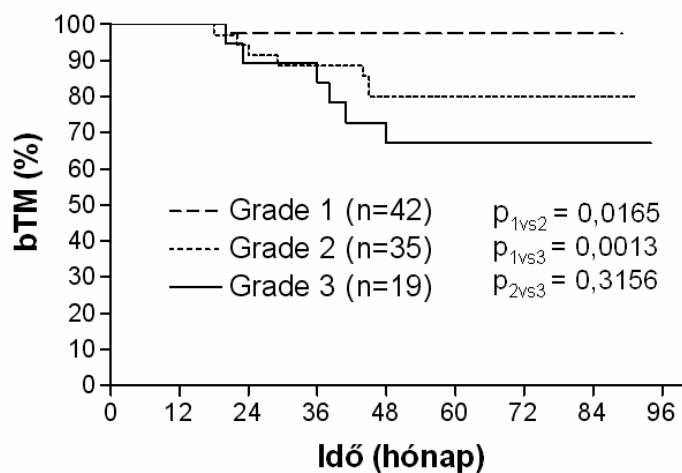
Egyváltozós Cox analízist végezve, a lehetséges prognosztikai tényezőkből egyedül a WHO grade mutatott szignifikáns összefüggést a bRMT-vel ([4. ábra](#)). A bRMT 7-éves aránya grade 1, 2, és 3-as tumorok esetén 97,5%, 80,0% és 67,1% volt, ebben a sorrendben.

5. táblázat: 5-éves eredmények rizikócsoporthoz szerint a HDR-BT-s „boost” csoportban (n=100)

Végpont	Összes beteg %	Nagy kockázatú csoport %	Közepes kockázatú csoport %	Log-rank p-érték
TT	93,3	92,8	94,2	NS
BST	99,0	98,3	100	NS
kRMT	89,3	86,2	94,0	NS
LTK	97,7	98,3	96,6	NS
RTK	100	100	100	NS
TMMT	89,3	86,2	93,9	NS
bRMT (Phoenix)	85,5	86,4	84,2	NS

TT = teljes túlélés; BST = betegségsspecifikus túlélés; kRMT = klinikai relapszusmentes túlélés; LTK = lokális tumor kontroll; RTK = regionális tumor kontroll; TMMT = távoli metasztatizmusmentes túlélés; bRMT = biokémiai relapszusmentes túlélés; NS = nem szignifikáns.

4. ábra: A szövettani grade hatása a biokémiai tünetmentességre (bTM)



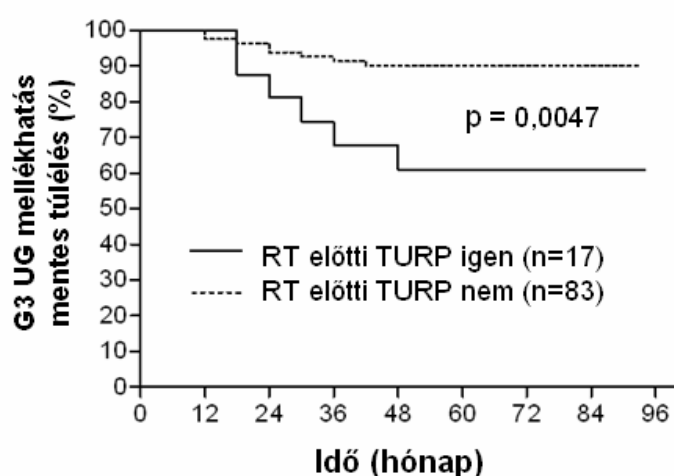
Ha a HT időtartama szerint értékeltük a bRMT-t, akkor azt találtuk, hogy a bRMT 5-éves valószínűsége a hosszú HT (> 12 hónap) után szignifikánsan jobb volt, mint rövid HT (< 12 hónap) után (92,9% vs. 72,2%; $p = 0,0237$).

A HDR-BT-s „boost” kezelt betegek mellékhatásai

Betegeinknél a korai mellékhatások ritkák és reverzibilisek voltak. A késői, grade 3-as GI szövődmény kialakulásának 5-éves valószínűsége 2,1%, a grade 3, késői UG mellékhatás 5-éves valószínűség 14,4% volt. A leggyakoribb szövődmény a húgycső hegesedése ($n = 12$)

volt, két esetben pedig hemorrhágiás cisztitist észleltünk. A késői, grade 3 UG szövődmény jelentkezésének medián ideje 24 hónap (tartomány: 12-48 hónap) volt. A szövődmény kezelésére a betegeknél endouretrális incíziót vagy a prosztata transzuretrális reszekcióját (TURP) végezték. A szövődmény miatt végzett TURP-ot követően 4 betegnél (4%) alakult ki részleges vagy teljes inkontinencia. A késői grade 3-as UG mellékhatás 5-éves valószínűségét a sugárkezelés előtt végzett TURP-val, illetve TURP nélkül 29,1%-nak, illetve 8,8%-nak találtuk ($p = 0,0047$) (5. ábra).

5. ábra: A sugárkezelés előtti TURP hatása a késői urogenitális (UG) grade 3-as mellékhatások arányára.

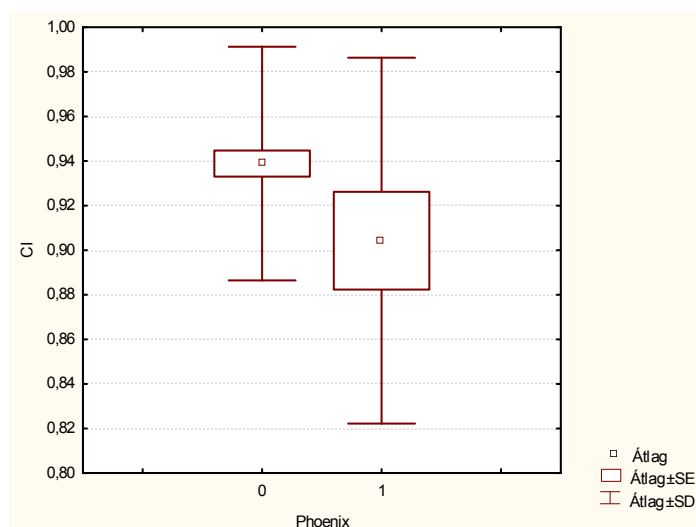


G3: grade 3; UG: urogenitális; TURP: prosztata transzuretrális reszekciója

A HDR-BT „boost”-os betegek eredményei és mellékhatásai a BT dozimetriai paramétereinek függvényében

A betegek biokémiai relapszus aránya a céltérfogat dózislefedettségével szignifikáns korrelációt mutatott ($p = 0,04$). A nagyobb lefedettséghez kisebb relapszus arány tartozott (6. ábra). Kruskal-Wallis ANOVA teszttel sem az alkalmazott tűszám, sem a prosztata térfogata nem mutatott összefüggést a késői GI, illetve UG mellékhatásokkal ($p = 0,6432$, ill. $p = 0,5895$; $p = 0,5675$, ill. $p = 0,3477$, azonos sorrendben). A rektum BT dózisének Dr_{max} és Dr_{2cm}^3 értékei nem mutattak összefüggést a késői GI mellékhatások súlyosságával ($p = 0,3143$ és $p = 0,3547$). Az uretra BT $Du1\%$ és Du_{1cm}^3 értékei nem mutattak szignifikáns összefüggést a késői UG mellékhatások arányával sem ($p = 0,5033$ és $p = 0,9275$).

6. ábra: Összefüggés a céltérfogat dózislefedettsége és a biokémiai relapszus között.



Vízszintes tengely: Phoenix definíció szerint biokémiai relapszus nincs: 0, van:1 érték.
Függőleges tengely: céltérfogat lefedettsége (CI; „coverage index”)

E.2. Eredmények PIPB-val

2008. december és 2011. szeptember között prospektív, fázis II vizsgálat keretében hetvenöt betegnél primer radioterápiaként alkalmaztunk PIPB-t. A betegek átlagos követési ideje az implantációtól 15 hónap (tartomány: 5-38 hónap) volt.

Egy betegnél alakult ki biokémiai relapszus (1,3%), majd klinikai, regionális relapszus (1,3%). Minden beteg él. Három betegnél (4%) grade 3 akut húgyúti mellékhatás miatt katéterezésre volt szükség az implantáció utáni három hónapon belül.

A PIPB dozimetriai adatai

Az implantált prosztatak átlagos térfogata $33,2 \text{ cm}^3$ (tartomány: 12,2- 57,8 cm^3), az átlagos használt tűszám 17 (tartomány: 12-24), a beültetett sugárforrások átlagos száma 55 (tartomány: 30-78) volt. Összesen 3876 sugárforrást ültettünk be. Az alkalmazott sugárforrások átlagos aktivitása 0,5 mCi (0,41-0,52 mCi) volt. Az implantációkor az UH alapján készített és elfogadott végleges besugárzási tervek a céltérfogatra, rektumra és uretrára vonatkozó dózis-térfogati megszorításokat sorrendben 68 (90,6%), 75 (100%) és 71 (94,7%) esetben teljesítették. A dózis-térfogat megszorítástól való legnagyobb eltérés a céltérfogat lefedettsége esetén 3,2%, a húgycsőre vonatkozó dózismegszorítás esetén 2,3 % volt.

Biokémiai és klinikai kontroll PIPB után

Egyetlen betegnél (1,3%) alakult ki biokémiai relapszus a kezelést követő 14. hónapban. Ennél a betegnél HT visszaállítása történt, majd 30 hónappal az implantáció után az MRI kismedencei nyirokcsomóáttétet, klinikai, regionális relapszust igazolt (1,3%). Minden implantált beteg él.

Toxicitás PIPB után

A kezelést a betegek jól viselték, az átlagos kórházban töltött idő 2 nap (tartomány: 1-5 nap) volt. Akut grade 3 vagy 4 rektális mellékhatást nem tapasztaltunk. Grade 1 akut proktitisz 5 betegnél (6,9%) alakult ki, hetven betegnek nem volt proktitise. Hét betegnél (9%) nem tapasztaltunk érdemi húgyúti mellékhatást. Huszonnyolc betegnél (37%) grade 1, 37 esetben (49%) grade 2 fokú cisztitist, prosztatitist észleltünk. Három betegnél (4%) alakult ki grade 3 akut húgyúti mellékhatás. A három esetben a gyakori vizelés, vizelet elakadás vagy a sürgető inger miatt katéterezés vált szükségessé 3-6 hónapon át.

A késő toxicitás adatainak értékelhetősége a rövid követési idő miatt korlátozott. A krónikus mellékhatásokat az első 43 betegnél vizsgáltam, akiknél a követési idő legalább 12 hónap volt. Kilenc betegnél (20,9%) alakult ki grade 1 proktitisz. Ennél súlyosabb (> grade 1) proktitisz nem fordult elő. Tizennégy betegnél (32,6%) grade 1, 26 betegnél (60,5%) grade 2, 1 betegnél (2,3%) grade 3 késői húgyúti mellékhatás alakult ki. Ez utóbbi betegnél átmenti epicystostoma felhelyezése történt, majd mivel dizúriás panaszai nem változtak, 1 évvel az implantáció után TURP műtétet végeztek. Azóta reziduum-mentesen vizek, vizelettartása 100%-os.

F. Megbeszélés

F.1. A prosztatarák HDR-BT-ja

A dóziseszkaláció történhet a KST-hoz adott BT-val. A HDR-BT-val a besugárzástervezés pontos, a sugárforrás megállási helyeinek és megállási időinek optimalizálásával a dózisterv jól alakítható a céltérfogat alakjának és a védendő szervek elhelyezkedésének megfelelően (32). A HDR BT-s „boost” esetén a környező szövetek a KST-vel adott „boost” kezeléshez képest jobban megkímélhetőek.

Prosztatárak esetén a szövetek frakciódózisra való érzékenységét jellemző ún. alfa/béta hányados 1,5 Gy körül van (33). HDR-BT-nál kihasználjuk a prosztaták kis alfa/béta értékét. Feltételezve, hogy a prosztaták alfa/béta értéke 1,5 Gy, akkor az általunk alkalmazott 60 Gy dózisú KST+ 1x10 Gy HDR-BT körülbelül 94 Gy dózisú, 2 Gy-es frakciókkal adott biológiailag egyenértékű dózissal („biologically equivalent dose” = BED) felel meg (34). Ilyen nagy dózist KST-val a jelenlegi technikákkal nem lehet leadni. Összehasonlítva egyéb HDR BT-t használó munkacsoportok kezelési protokolljával, a mi munkacsoportunk mérsékelt dózisznövelést használ. Ugyanakkor kezelési protokollunk szerint 3D-KRT-vel 78 Gy dózist (2 Gy/nap) adunk a prosztatára a közepes és nagy kockázatú betegeknek. Ez a KST-s dózisznövelés így is 16 Gy-jel kisebb biológiailag egyenértékű dózist jelent, mint a 60 Gy KST mellé adott 1 x 10 Gy HDR brachyterápiás „boost”.

Értekezésemben az első 100, egy frakció HDR-BT-ban részesített beteg kezelési adatait dolgoztam fel. Eddig elért eredményeink biztatóak. Annak ellenére, hogy betegeink 61%-a a nagy kockázatú csoportba tartozott, az 5-éves bRMT aránya 85% volt. Eredményeink összevethetőek más HDR-BT „boost”-ot alkalmazó munkacsoportok eredményeivel. Galalae és mtsai (35) tanulmányában a betegek saját anyagunkéval megegyező arányban (61%) tartoztak nagy kockázatú csoportba, és a 611 betegre közölt 5-éves bTM valószínűsége 77% volt. A Katalán Egyetem Onkológiai Központja 114 betegről számolt be, akiknek 86%-uk nagy kockázatú csoportba tartozott (36). Kezelési protokolljuk (60 Gy KST + 1 x 9 Gy HDR-BT) - a munkacsoportok közül - a legközelebb áll az általunk alkalmazotthoz. A bRMT 4-éves valószínűsége 97,4% volt.

Vizsgálatunkban nem találtunk szignifikáns különbséget a közepes és nagy kockázatú betegek 5-éves bRMT-ében (84,2 % vs. 86,4%). Ezt azzal magyarázzuk, hogy protokollunk szerint a nagy kockázatú betegek gyakrabban és hosszabban kaptak HT-t, valamint nagyobb arányban részesültek kismencedei besugárzásban (96,7% vs. 2,6%).

Beteganyagunkban az akut mellékhatások átmenetiek és kezelhetők voltak, arányuk alacsony volt. Betegeinknél a késői súlyos GI toxicitás a szakirodalommal megegyezően alacsony volt. A késői súlyos UG toxicitás 5-éves valószínűsége 14,4% volt, ami az irodalomban talált aránynál némileg nagyobb. A tizennégy beteg közül, akiknél grade 3 UG mellékhatás alakult ki, az utolsó követéskor már csak 8 betegnél (8%) volt maradandó húgyúti mellékhatás. Utóbbi betegek fele szenvedett közepes vagy súlyos fokú inkontinenciában, ami az életminőségüket leginkább zavarta. Ez a 4 %-os arány más kezelési módszerek adatainál nem rosszabb (3). Más vizsgálók tapasztalatával megegyezően mi is azt találtuk, hogy a

betegeknél a sugárterápia előtt végzett TURP a késői grade 3 húgyúti mellékhatások valószínűségét szignifikáns mértékben növeli (8,8% vs. 29,1%; $p = 0,0047$).

F.2. Permanens implantációs prosztata brachyterápia

A PIPB monoterápia a szervre lokalizált, kis és válogatott közepes kiújulási kockázatú PK kezelésében a nemzetközi szakirodalmi ajánlások szerint a radikális műtéttel és KST-val egyenértékű kezelési lehetőség (37). Kis kockázatú csoportban a PIPB-vel elért 10-éves bRMT 80-90% közötti (18-20, 37). Leggyakrabban I-125 izotópot használnak beültetésre. Gyakorlatunkban a szabad sugárforrás technikát alkalmaztuk. Tapasztalatunk, hogy a betegek a PIPB után 1-2 nappal visszatérnek az aktív életbe. Ez a külső besugárzás 7-8 hetes kezelési idejéhez képest előnyt jelent. További előnye a KST-hoz képest a GI mellékhatások elhanyagolható aránya. A PIPB hátránya, hogy a sugárforrások magas előállítási költsége miatt drága, ugyanakkor a PIPB kezelés feleslegessé teszi a hosszú távon szintén drága HT-t.

Az Országos Onkológiai Intézet Sugárterápiás Központjában több mint 10 éve elsőként teremtettük meg a prosztata BT feltételeit. 2001. decemberétől végzünk HDR-BT-t lokálisan előrehaladott és szervre lokalizált nagy kockázatú tumoroknál. A PIPB kezeléshez szükséges besugárzástervező rendszer és a beültetés eszközei 2008. vége óta állnak rendelkezésünkre. A módszer hazai bevezetését az Onkológiai és Sugárterápiás és az Urológiai Szakmai Kollégium is támogatta. A beavatkozás hazai elindítása a Nemzeti Rákellenes Program célkitűzései közé is bekerült (38). Az Országos Egészségpénztár (OEP) 2009-től egyedi méltányossági kérelem elbírálása alapján, majd 2011. január 1-től befogadás szerint finanszírozza a kezelést, ami a korai PK-ban szenvedő betegeknek egy korszerű, az életminőséget megőrző, új terápiás lehetőséget jelent a gyógyuláshoz.

G. Következtetések:

1. 2001-ben – Magyarországon elsőként – bevezettük és azóta rutinszerűen alkalmazzuk a prosztata daganatok HDR-BT-ját.
2. Adataink alapján a 3D-KRT-val és 1x10 Gy HDR-BT-val kezelt közepes és nagy kockázatú PK-ás betegek 5-éves LK-jának, BST-ének, bRMT-ének valószínűsége más munkacsoportok adataihoz hasonló volt. A szövettani grade a bRMT prediktorának bizonyult. Anyagunkban a közepes és nagy kockázatú PK-ás csoport klinikai

eredményei között nem találtunk szignifikáns különbséget. A késői GI mellékhatások aránya más munkacsoportok adataival egyezően alacsony volt. A húgyúti grade 3 mellékhatások aránya az utolsó követéskor szintén összevethető a szakirodalomban közölt eredményekkel. Beteganyagunkban a HDR-BT-t megelőző TURP műtét a RT utáni késői súlyos UG mellékhatások arányát szignifikánsan növelte.

3. Szignifikáns összefüggést találtunk a HDR-BT során a besugárzási terv V100 paramétere és a bRMT között. A nagyobb V100-hoz kisebb biokémiai relapszus arány tartozott. A grade 3 GI és UG mellékhatások és a BT-s besugárzási terv egyes dózis-térfogati paramétere között nem találtunk szignifikáns összefüggést.
4. Magyarországon elsőként – bevezettük a PIPB-t az alacsony és válogatott közepes kockázatú, szervre lokalizált PK-ás betegek kezelésénél.
5. A betegek a PIPB-t jól tolerálták, átlagos kórházi tartózkodásuk néhány nap volt. A PIPB korai GI mellékhatásai ritkák voltak. Grade 3, katéterezést igénylő korai UG toxicitás csak elvétve fordult elő. A vizelést minősítő IPSS pontszám átlaga az implantációt követően átmenetileg növekedett, majd egy évvel az implantáció után a PIPB előtti értékre tért vissza.
6. A PIPB késői mellékhatásainak értékelése korlátozott a rövid betegkövetési idő miatt. A legalább egy évig követett betegeknél közepes vagy súlyos GI mellékhatást nem észleltünk. Késői grade 2 UG mellékhatás miatt a betegek kétharmadánál volt szükség hosszabb-rövidebb ideig tartó gyógyszeres kezelésre. Grade 3 dizúria miatt igen ritkán vált szükségessé TURP műtét.

Az értekezés témájában írt saját közlemények:

Idegen nyelvű lektorált közlemények:

- I. Ágoston P., Major T., Fröhlich G., Szabó Z., Lövey J., Fodor J., Kásler M., Polgár C.: Moderate dose escalation with single-fraction high-dose-rate brachytherapy „boost” for clinically localized intermediate- and high-risk prostate cancer: 5-year outcome of the first 100 consecutively treated patients. *Brachytherapy* 10:376-84, 2011.

IF: 1,964

- II. Fröhlich G., Ágoston P., Lövey J., Somogyi A., Fodor J., Polgár C., Major T.: Dosimetric evaluation of high-dose-rate interstitial brachytherapy „boost” treatments for localized prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 186:388-95, 2010.

IF: 3,567

- III. Fröhlich G., Ágoston P., Lövey J., Polgár C., Major T.: The effect of needle number on the quality of high-dose-rate prostate brachytherapy implants. *Pathol Oncol Res* 16:593-9, 2010.

IF: 1,483

- IV. Czigner K., Ágoston P., Forgács G., Kásler M.: Patient positioning variations to reduce dose to normal tissues during 3D conformal radiotherapy for high-risk prostate cancer. *Strahlenther Onkol*, közlésre elfogadva, 2012.

IF: 3,567

Az értekezés témájában írt közlemények összesített impakt faktora: 10,581

Magyar nyelvű lektorált közlemények:

- I. Ágoston P., Major T., Fröhlich G., Baricza K., Szabó Z., Lövey J., Varjas G., Kásler M., Fodor J., Polgár Cs.: Permanens implantációs prosztata brachyterápia korai, szervre lokalizált prosztatarák kezelésére. A módszer magyarországi bevezetése és első tapasztalataink. *Magyar Onkológia* 55:170-7, 2011.
- II. Ágoston P.: A prosztatarák kezelésének jelenlegi és jövőbeni lehetőségei. *Orvostovábbképző Szemle* 12:123-123, 2011.
- III. Fröhlich G., Ágoston P., Lövey J., Somogyi A., Fodor J., Major T.: Prosztata daganatok nagy dózisteljesítményű brachyterápiás „boost” kezelésének dozimetriai értékelése. *Magyar Onkológia* 51:31–38, 2007.
- IV. Ágoston P., Major T., Somogyi A., Baricza K., Szász K., Lövey J., Németh Gy., Kásler M., Fodor J.: Prosztata HDR brachyterápia. Technika és indikációk. *Uro-onkológia* 3:25-31, 2007.
- V. Ágoston P., Major T., Somogyi A., Szűcs M., Danczig Á., Lövey J., Polgár Cs., Fodor J., Németh Gy., Kásler M.: Brachyterápiás „boost” besugárzás nagy kockázatú, lokalizált prosztatarák kezelésében: első hazai tapasztalatok. *Magyar Onkológia* 48:81-8, 2004.

- VI. **Ágoston P.**, Kisbenedek L., Kiss T., Forgács Gy., Takács T., Poller I., Németh Gy.: Lokális prosztatata tumorok konformális besugárzása 3 dimenziós besugárzástervezés alapján. *Magyar Onkológia* 42:151-154, 1998.

Fontosabb idézhető összefoglalók:

- I. **Ágoston P.**, Major T., Fröhlich G., Szabó Z., Lövey J., Fodor J., Kásler M., Polgár Cs.: Moderate dose escalation with single-fraction high-dose rate brachytherapy „boost” for clinically localized intermediate- and high-risk prostate cancer: 5-year outcome of the first 100 consecutively treated patients. *Radiother Oncol* 99(Suppl.1): S88, 2011.
- II. **Ágoston P.**, Major T., Szabó Z., Varjas G., Fröhlich G., Lövey J., Polgár Cs.: I-125 permanens implantációs brachyterápia szervre lokalizált prosztatadaganat sugárkezelésére: tapasztalataink 44 beteg kezelése után. *Magyar Onkológia* 55:131-2, 2011.
- III. **Ágoston P.**, Major T., Fröhlich G., Szabó Z., Lövey J., Somogyi A., Kásler M., Fodor J., Polgár Cs.: I-125 izotóppal végzett permanens implantációs prosztatata-brachyterápia bevezetése osztályunkon. *Magyar Onkológia* 53:187-188, 2009.
- IV. Fröhlich G., Major T., **Ágoston P.**, Lövey J., Polgár Cs.: Permanens implantációs prosztatata brachyterápia dozimetriai elemzése. *Magyar Onkológia* 53:195, 2009.
- V. Fröhlich G., Major T., **Ágoston P.**, Polgár Cs.: Inverse vs. geometrical and graphical optimization in high-dose-rate prostate brachytherapy planning. *Radiother Oncol* 91(Suppl. 1): 43, 2009.
- VI. Varjas G., Fröhlich G., Fodor J., **Ágoston P.**: A here sugárterhelésének vizsgálata prosztatarák sugárkezelésénél. *Magyar Onkológia* 53(Suppl 1):134, 2009.
- VII. Fröhlich G., Major T., **Ágoston P.**, Lövey J., Polgár Cs.: Dosimetric comparison between permanent vs.. high-dose-rate prostate brachytherapy. *Radiother Oncol* 92(Suppl. 1):137, 2009.
- VIII. **Ágoston P.**, Fröhlich G., Major T., Lövey J., Somogyi A., Fodor J.: Teletherapy with interstitial brachytherapy for localized prostate cancer: impact of timing of brachytherapy on the incidence of complications. *Radiother Oncol* 88 (Suppl.2): S343, 2008.
- IX. Fröhlich G., Major T., **Ágoston P.**, Lövey J., Somogyi A., Fodor J.: Dosimetric evaluation of interstitial high-dose-rate implants for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 81 (Suppl. 1.):S255, 2006.

- X. Ágoston P., Major T., Somogyi A., Baricza K., Szász K., Lövey J., Németh Gy., Kásler M., Fodor J.: HDR brachytherapy „boost” irradiation in the radiotherapy (RT) of intermediate and high risk localised prostate cancer. *Radiother Oncol* 75(Suppl.1.):S4-5, 2005.
- XI. Major T., Ágoston P., Baricza K., Fodor J.: Dosimetric evaluation of temporary interstitial implants for localised prostate cancer. *Radiother Oncol* 76(Suppl.1.):S26, 2005.

Az értekezés témaköréhez kapcsolódó magyar nyelvű könyvfejezetek:

- I. Ágoston P., Bodrogi I., Romics I.: Prosztatárak. In: Az onkológia alapjai. Szerk.: Kásler M. *Medicina Kiadó, Budapest, 609-636, 2011.*
- II. Ágoston P.: A prosztata sugárterápiája. In: A prosztata betegségei. Szerk.: Romics I. *Springer, Budapest, 245-53, 2005.*
- III. Kovács Gy., Ágoston P.: Urológiai tumorok: A prosztata. In: Sugárterápia. Szerk.: Németh Gy. *Springer, Budapest, 395-415, 2001.*

Az értekezés szerzőjének összesített impakt faktora: 24,046

I. KÖSZÖNTENYILVÁNÍTÁS

A prosztata BT hazai bevezetésében, a tudományos munka elkészítésében számos segítséget kaptam a szakmán belül és a társszakmák képviselőitől is. Valamennyiüknek köszönetet mondok a közreműködésükért és segítségükért. Külön is köszönettel tartozom:

Polgár Csaba professzor úrnak, témavezetőmnek, akitől a kompromisszumok nélküli, kitartó és igényes tudományos munka fontosságát tanultam. Mindig serkentett, hogy a klinikai munka mellett a tudományos dolgozatok írására is szakítsak időt. Ehhez minden támogatást megadott.

Kásler Miklós professzor úrnak, intézetünk főigazgatójának tudományos és klinikai tevékenységem személyes figyelemmel kíséréseért, a prosztata brachyterápia feltételeinek megteremtéséért.

Fodor János professzor úrnak, korábbi osztályvezetőmnek, akitől az igényes, alapos tudományos dolgozatírás alapjait tanulhattam meg, aki ismeretségünk kezdetétől segítségemre volt

bármilyen szakmai, tudományos kérdésben. Tanított a választékos, ötletes, szép magyar nyelv használatára a tudományos dolgozatokban.

Németh György professzor úrnak, első osztályvezetőmnek, aki az uroonkológiai terület felé irányított, szakmai és tudományos előmenetelemhez minden segítséget megadott. Elősegítette a prosztata brachyterápia feltételeinek megteremtését, a kezelés elkezdésére ösztönzött.

Kovács György professzor úrnak, akitől a Kiel-i Egyetem Brachyterápiás centrumában a prosztata brachyterápia gyakorlatát tanulhattam.

Somogyi András főorvos úrnak, akitől a sugárterápia alapjait, a brachyterápia és a betegek szeretetét tanultam. †

Major Tibor orvos-fizikus tanár úrnak, a prosztata BT bevezetésében, folyamatos fejlesztésében, a kezelések fizikusi hátterének magas minőségű fenntartásában és a publikációkban nyújtott nélkülözhetetlen segítségéért.

Varjas Géza tanár úrnak a permanens implantációs brachyterápia sugárvédelmi feltételeinek megteremtéséért, a szakszemélyzet és a betegek körütekintő sugárvédelmi felügyeletéért.

Fröhlich Georgina orvos-fizikus tanárnőnek a kezelésekből nyújtott segítségéért, a dozimetriai adatok részletes és alapos feldolgozásáért.

Lövey József tanár úrnak, Szabó Zoltán alorvos és Jorgo Kliton segédorvos kollegáimnak a betegek kezelésében és a prosztata brachyterápiás munkacsoportban nyújtott segítségükért.

Az urológus szakma számos képviselőjének – többek között Romics Imre és Nyirády Péter professzoroknak, Szűcs Miklós főorvos úrnak, Kisbenedek László és Tenke Péter tanár uraknak – a multidiszciplináris együttműködésért.

Az Aneszteziológiai Osztály dolgozóinak, a kiváló altatói háttérért. Központunk nővéreinek és a brachyterápiás részleg műtősnőinek a betegek ellátásában végzett odaadó munkájukért.

Bódis József professzor úrnak, hogy a PTE ÁOK doktori iskola programjához csatlakozhattam.

Horváth Örs Péter professzor úrnak, programvezetőmnek, hogy csatlakozhattam programjához, és hogy a fokozatszerzéshez minden segítséget megadott.

Végül, de nem utolsó sorban külön köszönöm feleségemnek a türelmét, a nyugodt, boldog családi háttér megteremtését, ami nélkül a dolgozatom nem jöhetett volna létre.

H. Irodalom

1. Kásler M., Ottó Sz.: Európai és hazai kihívások az onkológiában. *Magyar Onkológia* 52:21–33, 2008.
2. Mohler J., Bahnson R.R., Boston B., és mtsai.: Prostate cancer. Clinical Practice and guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 8:162–200, 2010.
3. Heidenreich A., Bellmunt J., Bolla M., és mtsai.: EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* 59:61–71, 2011.
4. Martinez A.A., Gonzalez J., Stromberg J., és mtsai.: Conformal prostate brachytherapy: initial experience of a phase I/II dose-escalating trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33:1019–27, 1995.
5. Viani G.A., Stefano E.J., Afonso S.L. és mtsai.: Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74:1405–18, 2009.
6. Jerezek-Fossa B.A., Orecchia R.: Evidence-based radiation oncology: Definitive, adjuvant and salvage radiotherapy for non-metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol* 84:197–215, 2007.
7. Dearnaley D.P., Sydes M.R., Graham J.D., és mtsai.: Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 8:475–87, 2007.
8. Kestin L.L., Martinez A.A., Stromberg J.S., és mtsai.: Matched-pair analysis of conformal high-dose-rate brachytherapy boost versus external-beam radiation therapy alone for locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 18:2869–80, 2000.
9. Bertermann H., Brix, F.: Ultrasonically guided interstitial high dose rate brachytherapy with Ir-192: technique and preliminary results in locally confined prostate cancer. In: Martinez A.A., Orton C.G., Mould R. (szerk). *Brachytherapy HDR and LDR. Remote Afterloading State of Art*. Leerson, The Netherlands: Nucletron Internationa B.V.: 281–303, 1990.
10. Martinez A.A., Gonzalez J., Stromberg J., és mtsai.: Conformal prostate brachytherapy: initial experience of a phase I/II dose-escalating trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33:1019–27, 1995.
11. Ágoston P., Kisbenedek L., Kiss T., és mtsai.: Lokális prosztata tumorok konformális besugárzása 3 dimenziós besugárzástervezés alapján. *Magyar Onkológia* 42:151–154, 1998.
12. Ágoston P., Major T., Somogyi A., és mtsai.: Brachyterápiás „boost” besugárzás nagy kockázatú, lokalizált prosztatarák kezelésében: első hazai tapasztalatok. *Magyar Onkológia* 48:81–8, 2004.
13. Pieters B.A.2, de Back D.,Z., Koning C.C.E., és mtsai.: Comparison of three radiotherapy modalities on biochemical control and overall survival for the treatment of prostate cancer: A systematic review. *Radiother Oncol* 93:168–173, 2009.
14. Guedea F., Ferrer M., Pera J., és mtsai.: Quality of life two years after radical prostatectomy, prostate brachytherapy or external beam radiotherapy for clinically localised prostate cancer: the Catalan Institute of Oncology/Bellvitge Hospital experience. *Clin Transl Oncol* 11:470–8, 2009.

15. Herbert C., Morris W.J., Hamm J., és mtsai.: The effect of loose vs. stranded seeds on biochemical no evidence of disease in patients with carcinoma of the prostate treated with iodine-125 brachytherapy. *Brachytherapy* 6:442-8, 2011.
16. Saibishkumar E.P., Borg J., Yeung I., és mtsai.: Loose seeds vs. stranded seeds: a comparison of critical organ dosimetry and acute toxicity in (125)I permanent implant for low-risk prostate cancer. *Brachytherapy* 7:200-5, 2008.
17. Sylvester J.E., Grimm P.D., Blasko J.C., és mtsai.: 15-year biochemical relapse free survival in clinical Stage T1-T3 prostate cancer following combined external beam radiotherapy and brachytherapy; Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:57-64, 2007.
18. Sylvester J.E., Grimm P.D., Wong J., és mtsai.: Fifteen-year biochemical relapse-free survival, cause-specific survival, and overall survival following I(125) prostate brachytherapy in clinically localized prostate cancer: Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 81:376-81, 2011.
19. Potters L., Morgenstern C., Calugaru E., és mtsai.: 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 179: S20-4, 2008.
20. Crook J., Borg J., Evans A., és mtsai.: 10-year experience with I-125 prostate brachytherapy at the Princess Margaret Hospital: results for 1,100 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 80:1323-9, 2011.
21. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, és mtsai.: Biochemical outcome after radical prostatectomy external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 280:969-974, 1998.
22. Fröhlich G., Ágoston P., Lövey J., és mtsai.: Dosimetric evaluation of high-dose-rate interstitial brachytherapy boost treatments for localized prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 186:388-95, 2010.
23. Roach M. 3rd, Hanks G., Thames H. Jr., és mtsai.: 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, 2006.
24. Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F., és mtsai.: 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, 1995.
25. Kaplan E.L., Meier P.: Non-parametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc* 53:457-481, 1958.
26. Cox DR.: Regression models and life tables. *J R Stat Soc* 34:187-220, 1972.
27. Mantel N.: Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 50:163-170, 1966.
28. Ágoston P., Major T., Fröhlich G., és mtsai.: Permanens implantáció prosztata brachyterápia korai, szervre lokalizált prosztatarák kezelésére. A módszer magyarországi bevezetése és első tapasztalataink. *Magyar Onkológia* 55:170-7, 2011.
29. Ash D., Flynn A., Battermann J., és mtsai.: ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localised prostate cancer. *Radiother Oncol* 57:315-21, 2000.

30. Cosset J.M., Flam T., Thiounn N., és mtsai.: Selecting patients for exclusive permanent implant prostate brachytherapy: the experience of the Paris Institut Curie/Cochin Hospital/Necker Hospital group on 809 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71:1042-8, 2008.
31. International Commission on Radiological Protection. Radiation safety aspects of brachytherapy for prostate cancer using permanently implanted sources. A report of ICRP Publication 98. *Ann ICRP* 35:iii-vi, 3-50, 2005.
32. Fröhlich G., Major T., Ágoston P., Polgár Cs.: Inverse vs.. geometrical and graphical optimization in high-dose-rate prostate brachytherapy planning. *Radiother Oncol* 91(Suppl. 1): 43, 2009.
33. Brenner D.J., Hall E.J.: Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43:1095–101, 1999.
34. Li X.A., Wang J.Z., Stewart R.D., és mtsai.: Designing equivalent treatment regimens for prostate radiotherapy based on equivalent uniform dose. *British J Radiol* 81:59–63, 2008.
35. Galalae R.M., Martinez A., Mate T., és mtsai.: Long-term outcome by risk factors using conformal high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) boost with or without neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58:1048-55, 2004.
36. Pistis F., Guedea F., Pera J., és mtsai.: External beam radiotherapy plus high-dose-rate brachytherapy for treatment of locally advanced prostate cancer: the initial experience of the Catalan Institute of Oncology. *Brachytherapy* 9:15-22, 2010.
37. Grimm P., Billiet I., Bostwick D., et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU Int.* 109:(Suppl 1):22-29, 2012.
38. Nemzeti Rákellenes Program. Egészségügyi Minisztérium, Budapest, 2006.