

# SUGÁRBIOLÓGIAI ÉS KLINIKAI VIZSGÁLATOK AZ EMLŐRÁK BRACHYTERÁPIÁJÁBAN (A sugárkárosodások klinikai jelentősége)

Doktori értekezés

**Dr. Póti Zsuzsa**

Semmelweis Egyetem  
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola  
Vezető: Dr. Tulassay Zsolt egyetemi tanár



Programvezető: Dr. Ésik Olga egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Ésik Olga egyetemi tanár  
Dr. Mayer Árpád egyetemi magántanár

Hivatalos bírálók: Dr. Horváth Ákos egyetemi docens  
Dr. Mózsa Szabolcs egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Répássy Gábor egyetemi tanár  
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Vígváry Zoltán egyetemi docens  
Dr. Csere Tibor egyetemi docens

Budapest  
2006.

## TARTALOMJEGYZÉK

<b>1. RÖVIDÍTÉSEK</b> .....	4
<b>2. BEVEZETÉS</b> .....	5
2.1. A korai emlőrák kezelése.....	5
2.2. Intersticiális BT a korai emlőrák sugárkezelésében.....	12
2.3. Az emlőrák intersticiális besugárzásának sugárbiológiai jellemői.....	17
2.3.1. Elterő frakcionálási sémák összehasonlíthatóságának sugárbiológiai alapjai. A biológiailag effektív dózis .....	19
2.3.2. Az egészséges szövetek sugárérzékenysége.....	23
<b>3. CÉLKITŰZÉS</b> .....	26
<b>4. BETEGCSOPORT ÉS MÓDSZER</b> .....	27
4.1. A vizsgált betegcsoport jellemzése .....	27
4.2. A sugárkezelés technikája.....	29
4.3. Betegkövetés és értékelés .....	35
4.3.1. A késői mellékhatások értékelésére használt rendszerek.....	35
4.3.2. Sugárbiológiai vizsgálatok .....	38
4.3.3. A céltérfogat meghatározása és a klinikai céltérfogat számítása.....	39
4.3.4. A biológiailag effektív dózis számítása.....	39
<b>5. EREDMÉNYEK</b> .....	41
5.1. Helyi tünetmentesség/kiújulás.....	41
5.2. A klinikai céltérfogat.....	41
5.3. A biológiailag effektív dózis.....	43
5.4. A DNS-repair állandójának ( $\mu$ ) meghatározása.....	44
5.5. Késői sugárkárosodások.....	45
5.6. Egyéni sugárérzékenység.....	46
<b>6. MEGBESZÉLÉS</b> .....	53
6.1. Késői mellékhatások jellemzői az APBI-tanulmányokban és a saját betegcsoportban.....	57
6.1.1. A követési idő szerepe.....	57

6.1.2. A dózisteljesítmény szerepe.....	59
6.1.3. A klinikai céltérfogat szerepe.....	62
6.1.4. A BED szerepe.....	62
6.1.5. Az egyéni sugárérzékenység szerepe.....	65
6.1.6. <sup>60</sup> Co APBI kezelést követő késői mellékhatások részletes elemzése.....	66
6.2. Onkológiai eredményesség.....	69
6.3. A DNS-repair állandójának jelentősége.....	71
6.4. A képalkotó diagnosztika szerepe a késői mellékhatások értékelésében.....	72
6.5. Költség-hatékonyság.....	74
<b>7. KÖVETKEZTETÉSEK.....</b>	<b>76</b>
<b>8. ÖSSZEFOGLALÁS.....</b>	<b>79</b>
<b>9. SUMMARY.....</b>	<b>80</b>
<b>10. IRODALOMJEGYZÉK.....</b>	<b>82</b>
<b>11. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE</b>	
11.1. Az értekezés témakörében készült saját közlemények jegyzéke.....	98
11.2. Egyéb közlemények.....	99
<b>12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....</b>	<b>100</b>

## RÖVIDÍTÉSEK

AL	= After-loading
APBI	= Accelerated Partial Breast Irradiation
BED	= biológiailag effektív dózis
BT	= brachytherapy
CC	= carcinoma
CTV	= Clinical Target Volume
DBCG	= Danish Breast Cancer Group
DCIS	= ductalis carcinoma in situ
DHI	= dózis homogenitási index
DVH	=dózis-volumen hisztogram
ECM	= extracelluláris mátrix
EORTC	= European Organization for Research and Treatment of Cancer
EM	= emlőmegtartó műtét
ERT	= external radiotherapy
GTV	= Gross Tumor Volume
ILC	= invazív lobuláris carcinoma
LENT	= Late Effect on Normal Tissues
LQ	= Linear-Quadratic
ICRU	= International Commission on Radiation Units and Measurement
IDC	= intraductalis carcinoma
M	= mastectomia
MIBI	= metoxy-isobutyl-isonitril
MRI	= Magnetic Resonance Imaging
Mtsai	=munkatársai
NA	= nincs adat
NCI	= National Cancer Institute
NSABP	= National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projekt
PBI	= Partial Breast Irradiation
PET	= Positron Emission Tomography
PTV	= Planning Target Volume
RM	= radikális mastectomia
RT	= radioterápia
RTOG	= Radiation Therapy Oncology Group
SOMA	= Subjective-Objective-Management-Analytic
STIR	= Short-Tau Inversion Recovery
SPECT	= Single Photon Emission Tomography
UH	= ultrahang
WBI	= Whole Breast Irradiation

## **2. BEVEZETÉS**

### **2.1. A korai emlőrák kezelése**

Az emlőrák évi 1 millió új megbetegedéssel a nők leggyakoribb rosszindulatú betegsége (68), hazánkban 2003-ban kb. 8500 új esetet diagnosztizáltak (54). Az iparilag fejlett országok epidemiológiai adataihoz hasonlóan Magyarországon is növekszik az emlőrák incidenciája, elsősorban az 50–64 éves nők körében (68). A jelenség részben a korcsoport emlőrák szűrésével magyarázható. A mortalitás az elmúlt 10 évben világviszonylatban csökkent, 1993-ban 35 százezrelék, míg 2003-ban 31 százezrelék volt (54), ami elsősorban a korszerű, új kemo- és hormonterápiás szerek alkalmazásának az eredménye. Az egyes országok mortalitását akár 5-szörös különbség is lehet, mely a betegség kialakulásában a genetikai faktorok szerepe mellett a környezeti tényezők fontosságára, a szűrés és a kezelés színvonalára hívja fel a figyelmet. Sajnos az utóbbi években megfigyelhető kedvező változások ellenére hazánk népességének emlőrák-halandósága mintegy 20%-al magasabb a bővítés előtti Európai Unió (az EU-15-ök) halálozási arányánál, és egyike a legmagasabbaknak a világon (54). Ennek oka elsősorban a szűrés kései bevezetésében keresendő. A betegség korai felismerésének, kezelésének, illetve visszaszorításának kiemelt fontosságát a riasztó statisztikai adatok indokolják.

Az emlőrák kezelésében az elmúlt évtizedekben jelentős változás történt. A korábbi anatómiai szempontokon nyugvó, mechanikus megközelítést felváltotta a biológiai szemlélet. Ez a daganatok viselkedésének, a tumornövekedés és a metasztázis-képződés folyamatának pontosabb megismerésével vált lehetővé.

Az emlőrák terápiája multidiszciplináris, a betegek döntő többsége kombinált (sebészi, szisztémás, sugaras) kezelésben részesül. Elsődleges szerepe továbbra is a sebészeti ellátásnak van. A 70-es évek elejétől – korai invazív emlődaganat esetén (I-II. stádium) – a betegek nagy részénél csökkentett radikalitású műtétet végeznek. A szemléletváltás nem volt zökkenőmentes: az emlőnek, mint nem létfontosságú szervnek daganatos betegség esetén való megőrzése eleinte nem talált kedvező fogadtatásra a szakma egy részénél. A 70-es évek második felétől több randomizált klinikai vizsgálatot végeztek azzal a céllal, hogy

bizonyítsák, operábilis esetben az emlőmegtartó műtét (EM) adjuváns sugárkezeléssel kombinálva a mastectomiák (ultraradikális, radikális, módosított radikális) reális alternatívája lehet korai emlődaganatos betegek esetén. Hat prospektív, randomizált vizsgálat eredményei igazolták, hogy EM és posztoperatív irradiáció az egyedüli radikális vagy módosított radikális mastectomiához (RM) képest nem mutatott statisztikailag szignifikáns eltérést a loko-regionális daganatmentességben és a túlélésben (1. táblázat) (3, 11, 31, 77, 107, 110).

**1. táblázat** A túlélés és a lokális recidívák százalékos aránya EM és posztoperatív radioterápia (RT), illetve egyedüli mastectomia (M) után (25)

Vizsgálat	Túlélés (%)		Lokális recidíva (%)	
	M	EM+RT	M	EM+RT
Milánó I. (110)	58,8	58,3	2,3	8,8
NSABP-B-06 (31)	47	46	10,1	14,3
DBCG (11)	79	82	3,7	2,6
EORTC (107)	60	54,9	12,2	19,7
Gustave-Roussy (3)	49	60	9,9	15,9
NCI (77)	58	53	0,0	27

Az emlőkonzerváló műtéti technikák elterjedésével párhuzamosan a figyelem fokozatosan a nem sebészi kezelések (sugárterápia és szisztémás kezelések) szerepének meghatározása felé fordult. Az elmúlt évtizedekben mind a kemo-, mind a hormonterápiás beavatkozások száma jelentősen megemelkedett, a posztoperatív besugárzások szükségességében azonban nem volt egységes álláspont. Több prospektív vizsgálat (2. táblázat) indult annak eldöntésére, hogy konzervatív emlőműtétet követően van-e olyan csoportja a betegeknek, akiknél megfelelő tumorparaméterek és sebészi technika esetén az adjuváns sugárkezelés elhagyható az eredményesség csökkenése nélkül (21, 31, 36, 45, 65, 87, 111).

**2. táblázat** A túlélés és a lokális recidívák százalékos aránya emlőmegtartó műtét esetén sugárkezeléssel vagy anélkül (25).

Vizsgálat	Túlélés (%)		Lokális recidíva (%)	
	EM	EM+RT	EM	EM+RT
NSABP-B-06 (31)	46	46	39,2	14,3
Milánó III. (111)	76,9	82,4	23,5	5,8
Ontario (21)	76	79	35	11
Uppsala-Örebro (65)	78	77,5	24	8,5
Skócia (36)	NA	NA	24,5	5,8
Finnország (45)	84,4	86,1	18,1	7,5
Anglia (85)	NA	NA	35	13

Az eredmények egybehangzóak voltak: a műtét önmagában nem elég az optimális daganatkontroll biztosításához. Korai emlődaganatos betegek kezelésében többségi vélemények szerint a sugárterápiának *esszenciális* szerepe van konzervatív emlőműtétet követően, és *nem helyettesíthető* egyedüli szisztémás terápiával. A radioterápia (RT) alapvető célja a lokális daganatmentesség javítása. Az adjuváns sugárkezelés parciális műtétet követően a *teljes* maradék emlő 50 Gy dózisu homogén, nagy energiájú besugárzását jelenti, szükség szerint a nyirokrégiók irradiációjával kiegészítve (3, 11, 31, 77, 107, 110).

Több retrospektív és prospektív tanulmány adatai szerint a tumorágy kiegészítő (boost) dózissal való ellátása 20-25%-al csökkenti a helyi kiújulások abszolút számát (7, 84). Jelenleg az alábbi esetekben ajánlott feltétlenül a tumorágy boost-besugárzása: mikroszkóposan pozitív sebési szél vagy közeli kimetszés (az ép szél <5 mm), illetve extensiv intraductalis komponens (EIC) jelenléte esetén. Kivitelezése történhet külső besugárzás (elektron vagy foton), illetve brachyterápia (BT) formájában. A BT intersticiális (szövetközi) kezelésként történik (túvel vagy ballonnal).

A boost-besugárzás (és a későbbiekben tárgyalt egyedüli tumorágy irradiáció) során a tumorágy pontos lokalizálása a céltérfogattévesztés elkerülése érdekében kiemelten fontos. Sedlmayer és mtsai emlőrákos betegek kezelése során vizsgálták a tévedések lehetséges okait. Munkájuk során összehasonlították a klinikai és a radiológiai tumorágy meghatározások egyezését (96). A klinikai céltérfogatot a praeoperatív mammográfia, a műtéti metszés elhelyezkedése, a műtéti leírás és a posztoperatív tapintható csomók elhelyezkedése alapján jelölték ki. A radiológiai definiálást a műtétet követően a tumorágyba helyezett öt klipp elhelyezkedésének képalkotó vizsgálatokkal történő azonnali képi dokumentálása segítette. A tumorágy besugárzása után a betegek több mint felében (51,8%) volt különbség a klinikai és a radiológiai tumorágy meghatározás között, a legnagyobb eltérés 2,5 cm-nél is nagyobb volt (96). Egy nemrég megjelent tanulmány szerint a céltérfogattévesztés elkerülése érdekében a műtét során behelyezett titánium klippekre és a posztoperatív, CT-alapú definiálás alkalmazására is szükség lenne a tumorágy pontos meghatározásához (40). A két módszerrel együtt a tévedések jelentősen csökkenthetők, ennek ellenére manapság ezt még nem alkalmazzák rutinszerűen.

A fent említett prospektív tanulmányok eredményei (3, 11, 31, 77, 107, 110) korai emlődaganatos betegek esetén a standard 5-7 hetes posztoperatív sugárkezelés egyeduralmát olyannyira megerősítették, hogy sokáig visszavetették az ettől eltérő próbálkozásokat. EM-et követően a tumorágy egyedüli besugárzása nem újkeletű, nagyjából két évtizede végezték az első ilyen beavatkozásokat (86). Elméleti alapjai azokra a megfigyelésekre vezethetők vissza, amelyek a lokális kiújulások megjelenésének topográfiai mintázatát ismertették. 1985-ben Holland és mtsai közölték azt a ma már klasszikusnak számító tanulmányt, melyben 282, T1–T2 emlődaganatos betegnél a műtéti specimeneket vizsgálták mastectomiát követően. Azt találták, hogy ha az eredeti daganatot 2 cm-es biztonsági zónával excindálták volna, akkor a maradék emlőben az esetek 28%-ában maradt volna reziduális betegség, és ezek 90%-a az eredeti daganattal azonos quadransban helyezkedett volna el (44).

Néhány éven belül hasonló vizsgálatok indultak, többen azonban a fenti eredményekkel ellenkező következtetésekre jutottak. Vaidya és mtsai kisszámú emlődaganatos betegnél, módosított RM-t követően vizsgálták az eltávolított műtéti



specimeneket (106). Az esetek 63%-ában rejtett multicentrikus betegséget észleltek. Ennek felében azonban az adott quadranson *kívül* is találtak daganatos gócot (53%-ban az eredeti tumorhoz képest 2 cm-en belül, 80%-ban 4 cm-en belül, 90%-ban pedig 5 cm-en belül helyezkedtek el). Mivel az eredeti daganattól távol elhelyezkedő daganatos gócnak relatíve magas volt az előfordulási aránya, ezért EM-et követően a tumorágy egyedüli besugárzása nem tűnik célszerűnek, sokkal inkább teljes emlőbesugárzásra van szükség.

A klinikai vizsgálatok azonban azt igazolták, hogy az eredeti tumortól távolabb elhelyezkedő daganatos gócok szerepe *kérdéses* a kórlefolyásban (3. táblázat). A tumorágy körül kialakult, ún. *valódi recidívák* (“true in-bed recurrence”) definíciója az irodalomban sokféle, de legtöbbször a műtési üreg körül 2 cm-en belül előforduló daganatos kiújulást értik alatta (86). Ha korai emlődaganatos betegnél csak EM-et végeztek sugárkezelés nélkül, akkor az adott daganat kiindulási helyétől távol (> 2 cm) eső recidívák száma alacsony, és nagyságrendileg megegyezett azokkal az eredményekkel, amelyeket a teljes emlő besugárzását követően észleltek (86). Ha a betegnél sugárkezelés nem történt, a kiújulások döntő része az *eredeti* daganatos quadransban alakult ki (20, 94, 95, 111), ami azt sugallja, hogy a sebészi beavatkozás idején az érintett negyeden túl kialakult occult tumoros gócok onkológiai jelentősége bizonytalan.

**3. táblázat** A valódi recidívák előfordulása EM után, posztoperatív besugárzás nélkül.

Prospektív tanulmányok (25)

Vizsgálat	Valódi recidíva %
Ontario (20)	86,1
NSABP-B-06 (94)	70,2
Milánó III (111)	85,7
Uppsala-Örebro (95)	72,7

Az NSABP-06 vizsgálatban leírták (94), hogy EM-et követően a lokális kiújulások kb. 70%-a valódi recidíva. A kanadai, az olasz és a svéd tanulmányok is hasonló

eredményeket közöltek (20, 95, 111). Ezek az adatok alátámasztják a parciális emlőbesugárzás létjogosultságát, bár hangsúlyozni kell, hogy a valódi recidívák 2-7 évvel a besugárzást követően jelennek meg, szisztémás kemoterápia alkalmazása esetén pedig esetleg még később (86). Ez magyarázhatja azt a megfigyelést, hogy miért csökken az idő előrehaladtával a valódi recidívák előfordulása az eredeti daganattól távolabb kialakulókéhoz képest. Jelenleg még nem egyértelmű, hogy csökkenti-e a posztoperatív teljes emlő besugárzás a tumorágyon *kívül* kialakult recidívák (“elsewhere failure”) számát. A legtöbb fentiekben említett tanulmányban (20, 95, 111) a nem valódi kiújulások száma megegyezett (vagy alacsonyabb volt) az ellenoldali emlőben kialakult primer tumorok számával. Ez utóbbiak éves incidenciáját 0,5-1%-nak találták, ami jól korrelál a korábbi irodalmi adatokkal (61).

Mindezek alapján kezdték vizsgálni EM-et követően az egyedüli tumorágy besugárzás szerepét. Folyamatban vannak azok a nemzetközi, prospektív, randomizált tanulmányok, melyek azt vizsgálják, van-e létjogosultsága a parciális emlőbesugárzásnak konzervatív műtétet követően, s ha igen milyen feltételek esetén és milyen formában. A sugárkezelés többféleképpen történhet:

- *posztoperatív teleterápia* (3D konformális, foton vagy elektron),

- *posztoperatív BT*

- a/ intersticiális :

- alacsony dózisteljesítményű ( $\leq 12$  Gy/óra )(low dose rate, LDR)

- közepes dózisteljesítményű ( $2 > \text{Gy} - 12 < \text{Gy}$ ) (medium dose rate, MDR)

- nagy dózisteljesítményű ( $\geq 12$  Gy /óra) (high dose rate, HDR)

- b/ intrakavitális (ballon),

- *intraoperatív RT (IORT)* –lehet elektron, foton vagy BT

Az egyedüli tumorágy besugárzás legtöbb formája gyorsított besugárzás (accelerated partial breast irradiation-APBI), azaz a hagyományos 5-7 hétig tartó kezeléssel szemben csupán néhány napig (1-5 nap) tart.

Néhány fázis I-II vizsgálat eredménye alapján a közelmúltban azt közölték, hogy az EM-et követő egyedüli BT biztonságos, reprodukálható beavatkozás. Emellett a konvencionális külső sugárkezeléshez képest csökkenti a kezelési időt, a betegnek okozott kényelmetlenséget, az irradiáció okozta mellékhatásokat, miközben az onkológiai eredmények változatlanul jók maradnak (113). Ahhoz, hogy egy új kezelési forma nemzetközileg is elfogadottá váljon, illetve hogy bizonyos esetekben reális alternatívája legyen a jelenlegi standard besugárzási protokollnak, korai emlőrák esetén még nagyon sok változót (betegszelekciós paraméterek, radiobiológiai jellemzők, műtéti technika, rezekeciós szélek állapota, besugárzási technika, biztonsági zóna nagysága, hosszú utánkövetés stb.) kell komplex rendszerben vizsgálni és értékelni. Ezért fontos szerepe van nemcsak a jelenleg folyamatban levő tanulmányoknak, hanem a korábban – onkológiai eredményességüket tekintve esetleg nem megfelelő - vizsgálatok kiértékelésének is, mivel sok hasznos információ nyerhető belőlük.

Az értekezésem témaválasztásaként olyan betegeket vizsgáltam, akiknél EM után a tumorágy területét egyedüli szövetközi BT-val látták el. Céлом az volt, hogy megvizsgáljam az emlőtűzdelést követően hosszú idő (>12 év) múlva megfigyelhető sugárkárosodásokat, sugárbiológiai szempontok szerint értékeljem azokat, és magyarázatot találjak a kapott eredményekre. Az ismertetett betegcsoportban MDR  $^{60}\text{Co}$  BT-t alkalmaztak, szemben a mások által használt LDR  $^{192}\text{Ir}$  (16, 29, 57, 60), LDR  $^{125}\text{I}$  (112) vagy HDR  $^{192}\text{Ir}$  AL-technikákkal (5, 19, 57, 74, 78, 113, 116).

A hosszútávú követési vizsgálatok és a különböző kezelési formák biológiai modellezése elengedhetetlen. Az emlő BT-s parciális besugárzási lehetőségeinek mindegyike accelerált besugárzás. Általánosságban elmondható, hogy ugyanolyan szöveti hatás eléréséhez a rövidebb ideig tartó besugárzás során alacsonyabb össz-, illetve magasabb frakció dózis alkalmazható. A lineáris-quadratikus (LQ) formalizmus segítségével számítható az a biológiailag effektív dózis (biologically effective dose, BED), mely a különböző kezelési sémák megtervezésében nélkülözhetetlen, lehetővé teszi az összehasonlítást a teljes emlő területére számított konvencionális 50-66 Gy összegdózisú frakcionált külső kezeléssel, illetve más APBI-sémákkal.

Mivel az emlő részleges besugárzása többféle technikával végezhető, célszerű azt választani, mely ugyanolyan eredményesség mellett a lehető legkevesebb késői mellékhatást okozza, s így a legjobb életminőséget biztosítja a betegnek. Ez különösen azért fontos, mert az APBI kezelési forma elsősorban korai (I-II. stádiumú) és alacsony kockázatú (minimálisan 2 mm-es rezekciós széllal eltávolított, EIC és invazív lobularis carcinoma [ILC] negatív, nyirokcsomóáttétet nem adó) emlődaganatos betegek esetén jön szóba. Tekintettel a rohamosan fejlődő diagnosztikai lehetőségekre, az emlődaganatok egyre nagyobb hányadát sikerül ilyen korai stádiumban kimutatni. Emiatt az APBI várhatóan egyre nagyobb számú betegnél merül majd fel lehetőségként. Mivel alacsony kockázatú betegcsoportról van szó, feltételezhető, hogy ezek a betegek hosszútávú túlélők lesznek. Így az életminőség alakulása szempontjából is fontos a késői mellékhatások kialakulásának és lefolyásának gondos feltérképezése. Annak ellenére azonban, hogy több centrumban jelenleg is végzik az emlő egyedüli szövetségi tűzdelését, még viszonylag kevés adat áll rendelkezésre, ami alapján a kezelések hosszútávú következményei megjósolhatóak lennének.

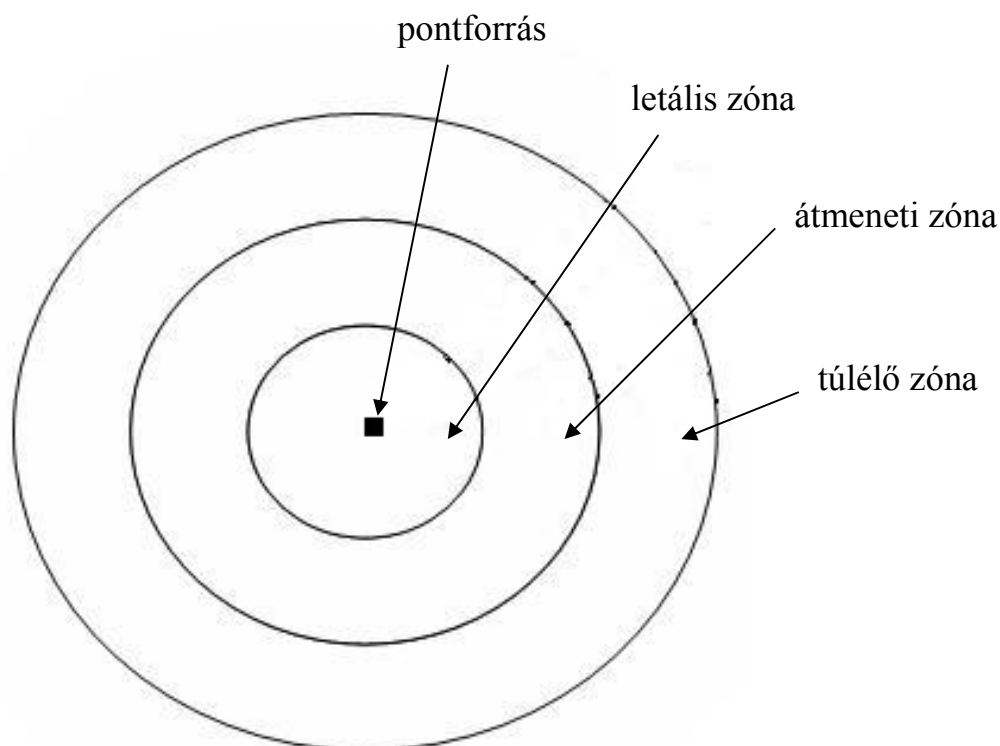
Az értekezésemben vizsgált betegcsoporton MDR,  $^{60}\text{Co}$  forrással végzett emlőtűzdelést végeztek. A továbbiakban szeretném áttekinteni az intersticiális BT klinikai és sugárbiológiai jellegzetességeit.

## **2.2. Intersticiális BT a korai emlőrák sugárkezelésében**

A közelbesugárzás a megavoltterápia mellett, annak kiegészítéseként vagy önálló formában, a sugárterápia azon speciális formája, amellyel különböző radionuklidokat a malignus tumorok közvetlen közelébe helyezve lokális daganatpusztító hatást lehet elérni.

A BT során a forrás és a besugarazandó térfogat egymáshoz közel helyezkedik el. Pontszerű sugárforrás esetén egy bizonyos távolságban minden sejt el fog pusztulni. Ezt a területet letális zónának hívják. Megfelelően nagy távolságban viszont minden sejt túlél, mivel a pontforrás körül a dózisteljesítmény és a leadott dózis a távolsággal párhuzamosan rohamosan csökken. A két terület között elhelyezkedő ún. átmeneti zóna lesz a kritikus a sejtek túlélése szempontjából. A letális zónában a sejtek 100%-a el fog pusztulni, s ez

alapvetően meghatározza a BT határfokát. Azt, hogy mekkora lesz ez a távolság a sejtek sugárérzékenysége is befolyásolja. Sugárérzékeny daganatoknál ez a zóna nagyobb lesz, míg sugárrezisztens daganatoknál kisebb (1. ábra).

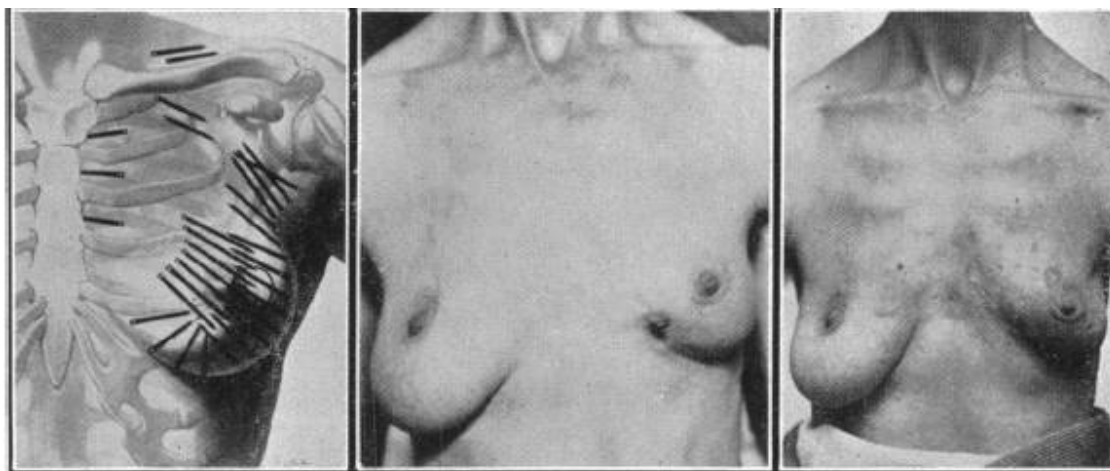


**1. ábra** Pontforrás körül sugárhatásra kialakuló területek a sejtek túlélése szempontjából

A sugárzás intenzitása a távolság négyzetével arányosan csökken, így a sugárforrás környezetében a dózisgradiens meredek, következménye pedig az, hogy homogén dóziseloszlást ezzel a módszerrel nem lehet kialakítani. A BT hátránya az inhomogenitás, illetve hogy a forráshoz közel levő normális szövetek enormisan nagy dózisban részesülnek. A BT előnye, hogy a besugarazni kívánt céltérfogattól távolabb elhelyezkedő

normális szövetekben és védendő szervekben (APBI esetén a szív, illetve kisebb mértékben a tüdő esetén) a kiszolgáltatott dózis alacsonyabb lesz.

A BT-t a XX. század elején kezdték alkalmazni rosszindulatú daganatos betegségek gyógyítására, nem sokkal azt követően, hogy Marie és Pierre Curie 1898-ban felfedezte a rádiumot. Emlődaganatos betegeken 1913-tól egy amerikai sebész, Henry Janeway végzett először intersticiális BT-t rádiumtűkkel, a New York-i Memorial Hospital-ban. Munkásságát, 1921-ben bekövetkezett halála után kollégája, James Ewing folytatta (27). Európában az első BT-s kezelést néhány évvel később, 1920-as évek első felében Geoffrey Keynes brit sebész végezte Londonban. Kezdetben inoperábilis emlőtumorokba helyezték a sugárforrásokat, majd néhány évvel később már posztoperatív indikációban is alkalmazták ezt a technikát. Eredményeit először 1929-ben az Acta Radiology nevű folyóiratban közölte le. 8 év alatt 240 beteget kezeltek, 70%-uk volt életben 5 évvel a kezelést követően (2. ábra). Lokális recidívát 8%-ban észleltek, amely összemérhető volt az ebben az indikációban akkor standard kezelésnek számító RM eredményességével (56).



a./

b./

c./

**2. ábra** A rádiumtűk típusos elhelyezkedését ábrázolja az emlőben és a nyirokregiókban (a). Bal emlő belső-alsó quadransában elhelyezkedő, kifekélyesedő daganat a rádiumtűzdelés előtt (b) és 5 évvel a kezelést követően (c) (56).

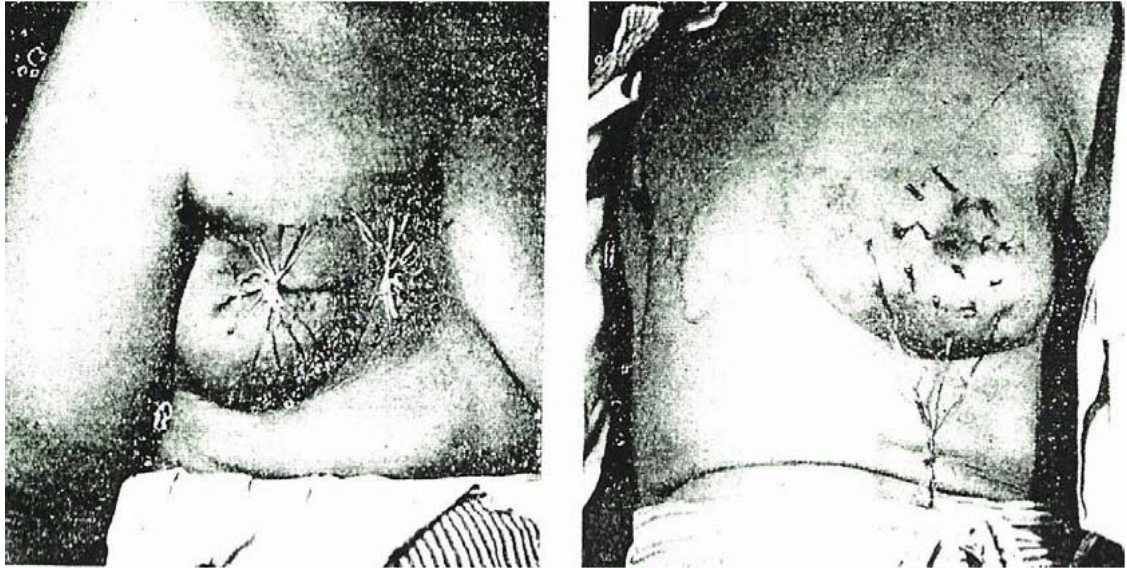
A kezelési forma mégsem terjedt el széles körben, egyrészt a tűzdelés technikai nehézségei és a kezelés után kialakult posztirradiációs fibrózis miatt, másrészt szakmai körökben akkor még nem ismerték el a csökkentett radikalitású műtétek létjogosultságát. A második világháborút követően Keynes már nem folytatta ezt a terápiás formát (82).

A 60-as évek második felében fejlesztették ki az első távvezérelt afterloading (utántöltéses) készüléket (1969, Sauerwein), amely elektromotorral juttatta a kívánt helyre a sugárforrást, megszüntetve ezzel a kezelőszemélyzet sugárexpozícióját. A kezelési feltételek javulásával párhuzamosan a BT, mint terápiás lehetőség, ismét előtérbe került (leggyakrabban nőgyógyászati és fej-nyaki daganatoknál végezték). Emlődaganatok kezelésében csak a 70-es évek végétől kezdtek ismét alkalmazni, párhuzamosan a RM-át felváltó EM-ek elterjedésével.

A számítógépes besugárzástervezés előtti időkben a dózishomogenitás javítása érdekében 3 fontosabb intersticiális dozimetriai rendszert dolgoztak ki: a Manchester-, a Quimby- és a Párizsi rendszert. Európában ez utóbbi használata vált általánossá, amelyet LDR <sup>192</sup>Ir huzalforrásokra fejlesztettek ki (76). Az utóbbi évtizedek technológiai fejlődése lehetővé tette a klasszikus dozimetriai rendszerektől való eltérést, mivel megnőtt az igény a különböző intersticiális kezelések összehasonlítására. Ehhez az International Commission on Radiation Units and Measurement (ICRU) 1997-ben ajánlást dolgozott ki a kezelések során használt dózis és térfogatparaméterek megadására (46).

Napjainkban korai emlőrák terápiája során intersticiális BT végezhető EM és a teljes emlő külső besugárzása után a tumorágy tűzdelésére. Egyedüli kezelési modalitásként kizárólag klinikai tanulmányokban használják EM-et követően. A sugárzó izotópot műtéti úton, jellemzően rövid altatásban helyezik be a besugárzandó emlőszövetbe.

A rádiumterápia hazánkban az 1930-as évektől kezdődött. Az Országos Társadalombiztosítási Intézet Uzsoki utcai Kórházában (ma Fővárosi Onkoradiológiai Központ) a BT-s kezelések alkalmazását Gróf Semsey Pál (1935-1910) tette lehetővé. A kórháznak 300 mg rádiumot adományozott, melyet aztán só formájában tűkbe és tubusokba zárva használtak fel. Kisfaludy Pál (1890-1956) vezetésével a tűzdeléses módszerek fejlődtek legerősebben. Az indikációs kör meglehetősen széles volt, elsősorban a könnyen hozzáférhető külső és belső testfelületeken keletkező daganatokat kezelték ilyen módon.



**3. ábra** Az emlőrák palliatív rádiumtűzdelése 1932-ben (58)

Az 1930-40-es évektől az emlőtűzdeléseket elsősorban az Eötvös Lóránd Rádium és Röntgen Intézetében, illetve az Uzsoki utcai Kórház Rádium Osztályán végezték. Kisfaludy Pál 1932-ben az Orvosi Hetilapban megjelent cikkében 75 emlőrákos beteg kezelésének eredményéről számolt be, akik elsősorban palliatív indikációs céllal rádiumtűzdelésen estek át (3. ábra) (58).

Ezekben az években és még évtizedeken át a sugárvédelem (sem a betegé, sem a személyzeté) nem volt megoldott. Az akkori követelmény csupán annyi volt, hogy a sugárforrást a kezelendő szövetbe a lehető legrövidebb idő alatt és a lehető legnagyobb távolság betartásával juttassák el. A kezelést végző orvost és személyzetet ez alatt az idő alatt azonban jelentős sugárterhelés érte. Sugárvédelmi szempontból a rádium veszélyes izotóp, mert ha felhasználása során a kapszula megsérült, súlyos sugárszennyezés lépett fel. Ennek ellenére a rádium évtizedeken keresztül a leggyakoribb BT-s sugárforrás volt, de a mai klinikai gyakorlatban már nem használják. Kisfaludy Pál halálát követően, személyi feltételek hiányában a rádiumtűzdeléseket nem folytatták.



Az intersticiális kezelések fejlődésének következő lépcsőjeként a besugarazni kívánt térfogatba inaktív applikátorokat helyeztek. A sugárforrásokat azonban még ekkor is manuális módszerrel jutatták be a daganatos szövetbe. A kezelőszemélyzet a tároló trezorból kézzel helyezte be az aktív izotópokat az applikátorokba, így ez a módszer is jelentős sugárterheléssel járt. A  $^{226}\text{Ra}$  radionuklid helyett megjelentek az ún. rádiumpótló, gammasugárzó izotópok:  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{192}\text{Ir}$ .

A Fővárosi Onkoradiológiai Központban 1980-as évek elejétől kezdték újra az emlő rádióm BT-s kezeléseket, elsősorban palliatív indikációban, inoperábilis betegeken. A 80-as évek második felétől pedig, a világon egyedülálló módon először  $^{60}\text{Co}$  sugárforrással végeztek EM után intersticiális BT-t a tumorágy egyedüli besugárzására, illetve külső sugárkezelés kiegészítéseként. Az alkalmazott kezelés indukálta súlyos mellékhatások láttán, illetve az emlő BT-vel kapcsolatos közleményekben szereplő hasonló sugársérülések (14, 17, 18, 30, 41, 69, 71, 81, 88, 108) olvasása nyomán, e terápiás modalitás alkalmazását 1992. júliusában az új intézetvezető megszüntette. A döntés kialakításában a személyzetet érő, a külső besugárzáshoz képest fokozott sugárterhelés is szerepet játszott.

A szövetközi emlőtűzdelést ugyanakkor a világ néhány intézetében még jelenleg is végzik (5, 29, 57, 60, 70, 72, 74, 78, 112, 113, 116), természetesen a korábbinál lényegesen korszerűbb technikai színvonalon, döntően AL-technikával. A metszetképalkotó berendezések és a számítógépes technika rohamos fejlődésével párhuzamosan ma már lehetőség nyílt CT-, illetve MR-kompatibilis applikátorok használatára, melyek segítségével 3 dimenzióban (3D-ben) kijelölt céltérfogaton végezhetik el a besugárzástervezést.

### **2.3. Az emlőrák intersticiális besugárzásának sugárbiológiai jellemői**

Az orvosi diszciplínák közül a sugárterápia foglalkozik a legtöbbet a normális szövetekben és szervekben a kezelés hatására kialakuló változásokkal. Ennek elsősorban az a magyarázata, hogy a sugárterápia során a mellékhatások kialakulásának viszonylag magasabb kockázata vállalható, hiszen beavatkozás nélkül a rosszindulatú daganatok zöme viszonylag rövid idő alatt a beteg halálához vezet. A sugárkárosodások kialakulásának,

időbeli lefolyásának megismerése és leírása nélkülözhetetlen, hiszen csak így van esély arra, hogy azok előfordulását megfelelő sugárterápiás protokollok kidolgozásával minimális szintre lehessen csökkenteni.

Az eddigi vizsgálatok során nagy mennyiségű információ halmozódott fel az egyes szövetek és szervek sugársérüléseivel kapcsolatosan, de sok nyitott kérdés maradt. Így például nem tisztázott, hogy emlőrákos betegek konzervatív műtéte után, a manapság általánosan alkalmazott sugárkezeléseket követően a mellékhatásként jelentkező szöveti komplikációk (fibrózis, bőratrófia, teleangiectázia, plexus-sérülés, pigmentáció stb.) milyen kinetika szerint alakulnak ki, van-e példa (és milyen gyakorisággal) az egyes specifikus manifesztációk spontán regenerációjára, milyen esetekben lehet számítani teljes restitúcióra, és az milyen mechanizmus(ok) szerint játszódik le. Ehhez szükség van arra, hogy az elvégzett sugárkezeléseket egységes biológiai szempontok szerint értékeljük.

A technikai fejlődés tökéletesedése önmagában nem elégséges egy kezelési eljárás sikeréhez. A BT-s kezelések eredményességének vizsgálatakor, illetve a kezelések következtében kialakult radiogén károsodások bekövetkeztének prognosztizálásához a sugárfizikai jellemzők mellett nélkülözhetetlen az intersticiális irradiáció során fellépő sugárbiológiai jellegzetességek ismerete is.

A 90-es évek technikai fejlődése mellett a sugárbiológiai ismeretek gyarapodása is számottevő. Az onkológiai eredményesség mellett egyre nagyobb hangsúlyt kap az a szempont is, hogy azt milyen mellékhatások árán biztosítjuk a beteg számára. Napjaink egyik kihívása ezért abban rejlik, hogyan csökkentjük le az irradiáció során bekövetkező sugársérülések gyakoriságát anélkül, hogy kockáztatnánk a lokális daganatkontrollt. Ha egy adott sugárkezelést többféle módon is kivitelezhetünk, akkor a mellett a technika mellett kell dönteni, amely a lehető legkevesebb korai/késői mellékhatással jár a beteg számára. A döntéshez szükséges adatgyűjtés még folyik.

### 2.3.1. Eltérő frakcionálási sémák összehasonlíthatóságának sugárbiológiai alapjai.

#### A biológiailag effektív dózis

Az 1920-30-as évektől az egy ülésben leadott egyszeri nagyobb sugárdózisokat felváltotta a több héten át tartó, naponta végzett, alacsonyabb frakciódózisú, de nagyobb összdózisú besugárzás. Ennek tulajdoníthatóan a túlélés és a daganatos kontroll javult, a mellékhatások csökkentek. Bőrminták besugárzásával szerzett eredmények alapján Strandqvist írta le először matematikai képlet formájában az összdózis és a kezelési idő kapcsolatát. Ez alapján Ellis dolgozta ki 1969-ben, a később róla elnevezett ún. **NSD** (nominal standard dose) **modellt**. Ez volt az első olyan modell, amely segítségével számolni lehetett a különböző frakcionálású kezelési sémák biológiailag hatékony dózisát (53).

$$D = \text{NSD} \times N^{0,24} \times T^{0,11} \quad [1]$$

Az összdózist (D) egy állandónak (NSD), a frakciók számának (N) és a kezelés időtartamának szorzata határozza meg. A képlettel a sugárterápia során használt különböző frakcionálási sémákat össze lehetett hasonlítani. Segítséget jelentett abban is, hogy hogyan módosítsák a terápia alatt az összdózist, frakciódózist vagy a kezelés időtartamát, ha a terápia alatt az egyik paramétert valamilyen oknál fogva (például egy előre nem tervezett szünet közbeiktatása miatt) meg kellett változtatni.

Ellis és mtsai feltételezték, hogy az egészséges szövetekben bekövetkező sugárreakciók tulajdonképpen a kötőszövetben bekövetkező sérülések miatt jönnek létre. Abból indultak ki, hogy a test vázát vagy alapját – leszámítva az agyat és a csontot - kötőszövet alkotja, s ennek a sérülése, illetve helyreállítódási képessége szabja meg az egészséges szövetek reagálását a besugárzásra. A helyes elgondolás mellett ma már tudjuk, hogy minden kötőszövetet tartalmazó szövetben a fibroblasztok sérülése radiogén mellékhatásra vezet, s emellett az adott szövetre jellemző őssejtek élettartama, pusztulásának mértéke és migrációs kapacitása is lényeges (59).

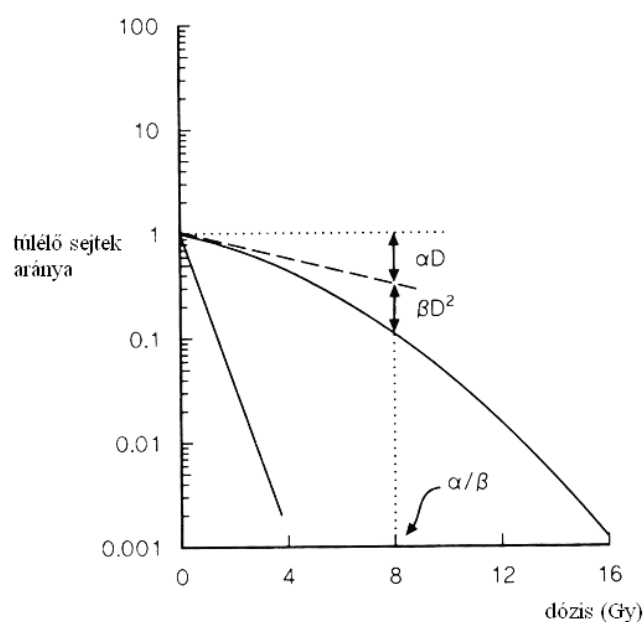
A modellt évtizedeken keresztül világszerte használták, később azonban több kifogás merült fel vele kapcsolatban. Az Ellis által felállított formula alulbecsülte a késői mellékhatások előfordulási gyakoriságát. Nem számolt azzal, hogy a kezelési idő alatt beindul a sejtek repopulációja, ami a lokális kontroll szempontjából kedvezőtlen, viszont a fellépő akut sugárkárosodások számát és súlyosságát csökkenti.

A fentiekben részletezett kifogások vezettek arra, hogy napjainkban az általánosan elfogadott modell, az ún. **lineáris-quadrátikus (LQ) modell**. Chadwick és Leenhous írta le 1981-ben a biológiai modellt, mely a klasszikus találatelmélet korrekciója, s segítségével számítható a BED. A megközelítés széles körben elterjedt a klinikai és kísérleti radiobiológiában, mely a klinikumban használatos alacsonyabb dózistartományokban (0-3 Gy dózistartomány) ma kétségtelenül a legjobb, de továbbra is csak közelítő leírás (53).

A modell a DNS kettős láncú törésére vezető mechanizmusok bekövetkezésének valószínűségét határozza meg különböző módosító tényezők figyelembevételével. Ismert, hogy sugárhatásra a sejtekben háromféle károsodás jöhet létre: a letális, a potenciálisan letális és a subletális károsodás. A *letális károsodás* azt jelenti, hogy a sejt a sérülést nem képes kijavítani, és mindenféleképpen el fog pusztulni. Ha két törés keletkezik, akkor mindkét lánc sérülése fennáll, a törvények messze kerülhetnek egymástól. Emiatt letális kromoszómaaberrációk alakulhatnak ki, ami ún. mitotikus sejthalálhoz vezethet. Ionizáló sugárzás hatására a sejt nem azonnal pusztul el, hanem még megkísérel néhányat osztódni, s csak ezután következik be a sejthalál. A *potenciálisan letális károsodás* tulajdonképpen letális károsodás lenne, amelyet azonban a sejt bizonyos feltételek mellett mégis képes kijavítani. Ilyen körülmény lehet például, ha in vitro sejtenyészetben besugárzás után többlet időt biztosítanak a sejtek számára. Ilyenkor lehetőségük van arra, hogy a javító mechanizmusok működése beinduljon és a potenciálisan letális károsodásokat a sejt kijavítsa. Ugyanilyen következtetésre jutottak in vivo, hypoxiás daganatsejtek besugárzása esetén is, amikor szintén fokozottan következett be a potenciálisan letális károsodásoknak a kijavítása a jól oxigenizált daganatsejtekhez képest. A *subletális károsodás* egy kevésbé súlyos, reparabilis sérülés (ebben az esetben sugárhatásra egyláncú DNS-törés keletkezik), melyet a sejt a javító mechanizmusok (DNS repair-rendszer) segítségével gyorsan ki tud javítani.

Az LQ-modellt azért hívják lineáris négyzetes modellnek, mert a túlélés két összetevőjét különíti el. Az egyik tag lineáris, amit alfának ( $\alpha$ ) hívnak. Ez az egy lépésben kialakuló kettős DNS-lánctörések bekövetkezésének valószínűségét reprezentálja. Az  $\alpha$ -effektus tipikus egytalálatos radiobiológiai történést, *letal*is, azaz irreparabilis sugárkárosodást jelent. A másik tag négyzetes, amit bétának hívnak ( $\beta$ ), ez a *potenciális* és a *subletális* sérülések bekövetkezésének valószínűségét jelenti. A sugárhatásra létrejövő végső biológiai eredmény a két hatás összegződéséből adódik.

Besugárzást követően az egészséges szövetekben kialakuló mellékhatásokat az  $\alpha/\beta$  értékkel szokták jellemezni. Ez az érték megmutatja, hogy melyik az a dózis, amikor a sejtpusztulásért 50%-ban az  $\alpha$  (a kezdeti lineáris) komponens, illetve 50%-ban a  $\beta$  (a quadratikus) komponens játszik szerepet (4. ábra) (53).



**4. ábra** Dózis-hatás görbe: sugárkezelés során, adott besugárzási dózis eredményeképpen a túlélő sejtek arányának grafikus ábrázolása (LQ- ábrázolás) (53)

A modell alapján a hatás (ami jelenthet sejtpusztulást irradiáció után vagy egy vizsgálni kívánt korai/késői mellékhatást, tehát tulajdonképpen bármilyen tetszőlegesen kiválasztott sugárbiológiai végpontot) a következő összefüggéssel írható le (53):

$$E = nd \times (\alpha D + \beta D) \quad [2]$$

A hatás (E) a frakciószámtól (n), az egy frakcióban leadott dózistól (d), és az összdózistól (D) függ. (Az  $\alpha$  és  $\beta$  jelentését ld. fenn). Ezt az egyenletet átrendezve kapjuk meg a biológiailag effektív dózist (BED-t).

Frakcionált terápiára vonatkoztatva (53):

$$BED = nd \times \left( 1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) \quad [3]$$

A BED értelmezéséből adódóan numerikus értéke mindig nagyobb, mint az a valós fizikai dózis, amit sugárterápia során kiszolgáltunk.

A BED ismerete önmagában nem elégséges a klinikus döntéséhez arról, hogy egy adott kezelés biztonságosan elvégezhető-e, vagy nem. Ehhez egyéb sugárbiológiai ismeretekre is nélkülözhetetlen szükség van, és a végső állásfoglalást egy kezelés biztonságáról csak hosszú követési idő után, a ténylegesen észlelt jelenségek alapján lehet megmondani. A BED segítségével össze lehet hasonlítani különböző frakcionálási sémákat, a teleterápiás és a BT-s (LDR és HDR) kezeléseket is, ami a sugárterapeuta számára nagy jelentőségű az irradiáció során bekövetkező sugárkárosodások, illetve daganatos kontroll vizsgálatokor.

### 2.3.2. Az egészséges szövetek sugárérzékenysége

Az irradiáció hatására kialakuló korai és késői mellékhatásokat az egészséges szövetek sugárérzékenysége határozza meg. A sugárreakciók megjelenésének időpontja, súlyossága és lefolyása több tényező együttes hatásának eredménye.

A normális szövetek/szervek sugárérzékenységét nehéz egyetlen adattal jellemezni, hiszen több sejtfeleségből épülnek fel. Általánosságban elmondható, hogy minden egyes szövet vagy szerv sugárérzékenysége a legérzékenyebb sejtjeinek érzékenységétől függ. A szöveti sugársérülések vizsgálatakor tehát az ún. kritikus sejteket vizsgáljuk. Ilyen kritikus sejtek pl: a vérképző őssejtek, a bőr basalsejtjei, egyes specialisan szervezett parenchymasejtek, mint a központi idegrendszer oligodendroglia-sejtjei, a vese tubulussejtjei, vagy a nyálmirigyek acinussejtjei. Valamennyi szövetre jellemző, hogy vasculáris kompartmentjének kapillaris endothel sejtjei, illetve a kötőszövet fibroblaszt sejtjei hordozzák elsődlegesen a sérülés veszélyeit (59). A napi klinikai gyakorlatban is nagy ennek a jelentősége és a nem sebészi (egyedüli sugár és/vagy kombinált kezelésben a beteg és kezelőszemélyzet számára egyaránt komoly problémát jelent. Erre vonatkozóan lokálisan előrehaladott fej-nyaki rákokban, méhnyakrákban, valamint központi idegrendszeri daganatokban klinikai vizsgálatokat végeztünk és javaslatokat tettünk a megelőzés és a javítás lehetőségére.

Egyetlen szöveten belül egyidejűleg eltérő latenciaidővel több különböző típusú kritikus sejt is károsodhat, ezért többféle mellékhatás is előfordulhat. A tünetek megjelenésének időpontja nem a sugárérzékenységtől függ, hanem az őssejtek, illetve a terminalisan differenciálódott sejtek élettartamától, migrációs kapacitásától és azok megújulásától.

Az egészséges szövetek sugárérzékenységét a sugárbiológia alapfolyamatai az ún. **(5R)** közül három fokozza (4. táblázat). A **redistribúció** során a sejt a sejtciklus sugárérzékeny fázisába kerül. A nyugvó fázisban levő (ún.  $G_0$ ) sejtek sugárérzékenysége kisebb, mint a proliferáló sejté, de bizonyos stimulusokra ezek beléphetnek a sejtciklusba. Ez a **recruitment**, ami szintén fokozza az egészséges szövetek

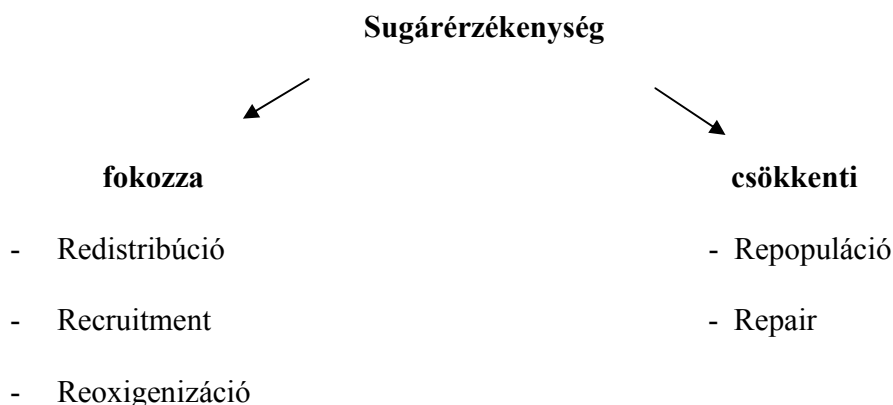
sugárérzékenységet. A sejten belüli oxigéntenzió növelése szintén erre az eredményre vezet (**reoxigenizáció**).

Két sugárbiológiai folyamat viszont csökkenti a radiogén toxicitást. A normális szövetek őssejtekből való újdonszövetképződése jelentős, s így az egészséges szövetek **repopulációja** a sugárkezelés szempontjából előnyös. Az egészséges sejtekben olyan enzimrendszerek állnak rendelkezésre, amelyek segítenek a besugárzás hatására létrejött károsodásokat kijavítani és a molekuláris funkciókat helyreállítani. Általánosságban igaz, hogy a **repair**-kapacitás az egészséges sejtekben lényegesen nagyobb, mint pl. a daganatos sejtekben. A repair-rendszer tehát a normális szövetek túlélését növeli a tumorsejtekéhez képest, és így frakcionált terápia során terápiás előnyhöz vezet.

A felsorolt öt mechanizmuson kívül még sok más faktor is befolyásolja a normális sejtek sugárérzékenységét, pl. az életkor, társbetegségek, egyes öröklődő kórképek, az őssejtek migrációs kapacitása, a besugározott szerv vagy szövet strukturális szerveződése és térfogata, a sugárkezelés összdózisa, frakciódózisa, dózisteljesítménye stb. (59).

#### 4. táblázat Az egészséges szövetek sugárérzékenységét befolyásoló tényezők (59)

---



A sugárterápia hatására fellépő mellékhatások bekövetkezésük ideje szerint a gyorsan megújuló szövetekben *korai*, a lassan megújuló szövetekben *késői* sugárhatásra oszthatók fel. Ha nő az egy frakcióban leadott dózis, az megnöveli a késői mellékhatások



gyakoróságát, viszont csak csekély mértékben befolyásolja a korai sugárkárosodások kialakulását. Ez azzal kapcsolatos, hogy a késői, illetve korai sugárreakciók kialakulásában szerepet játszó sejteknek különböző a sugárérzékenysége és a sugárbiológiai jellegzetességeik különböző dózis-hatás görbékkel (4. ábra) írhatók le. A dózis-hatás görbéken a vízszintes tengelyen a leadott dózist ábrázolják, a függőleges tengelyen pedig az ennek hatására létrejött biológiai történés eredményét, például a túlélő sejtek arányát (surviving fraction) vagy egy adott biológiai végpont bekövetkezésének valószínűségét.

Hipotetikus dózis-hatás görbét vizsgálva megállapítható, hogy azokban a szövetekben, amelyek a *korai sugárhatás* szempontjából játszanak alapvető szerepet, a görbe kezdeti egyenes szakasza nagyon hosszú lesz. A sejtek túlélése tehát sokáig egyenes arányban fog nőni a leadott dózissal. Ezzel szemben a *késői hatás* szempontjából felelős szöveteknél rövid az egyenes szakasz, a görbület nagyon hamar megjelenik. Ez azt jelenti, hogy kicsi dózisoknál a sejtpusztulás mértéke már a dózis négyzetétől fog függeni, azaz kis dózisa is súlyosabb sugárkárosodás kialakulásával lehet számolni.

A korai hatás szempontjából jelentős szövetek dózis-hatás görbéire jellemző, hogy a kezdeti egyenes szakasz a hosszú, melynél az  $\alpha$  komponens fogja a sejtpusztulás mértékét megszabni, és csak nagy dózisoknál fog belépni a  $\beta$  komponens hatása, s így nagy az  $\alpha/\beta$  érték (~5-10 Gy). Ezzel szemben a késői hatások kialakulásáért felelős szöveteket jellemző görbéken- mivel hamar megjelenik a görbület-, relatíve kis dózisoknál is már egyre jelentősebb lesz a  $\beta$ -komponens. Ebből következik, hogy az  $\alpha/\beta$  érték kicsi (~2-3 Gy) lesz.

Az  $\alpha/\beta$  értékeket elsősorban állatkísérletes adatokból ismerjük. A kevés emberi adat ismeretében megállapítható, hogy jól egyeznek és ugyanabba a dózistartományba esnek.

### 3. CÉLKITŰZÉSEK

A hagyományos (5-7 hetes), WBI paradigmáját sokan megkérdőjelezték korai emlőrák esetében a posztoperatív besugárzás során. Az elmúlt években több prospektív tanulmány indult az APBI eredményességének (onkológiai, illetve mellékhatás) vizsgálatára. Értekezésemben a Fővárosi Onkoradiológiai Központban 1987. november és 1992. június között  $^{60}\text{Co}$  MDR-APBI kezelésben részesült betegeket vizsgáltam, és az alábbi témacsoportok részletes tárgyalását tekintettem feladatomnak:

1. Az APBI kezelések utáni késői mellékhatások kialakulásában szerepet játszó tényezők :
  - a követési idő,
  - a dózisteljesítmény,
  - a besugárzott térfogat,
  - a BED,
  - az egyéni sugárérzékenység

tanulmányozása, s szerepük az általam vizsgált  $^{60}\text{Co}$  APBI-t követő késői irradiációs mellékhatások kialakulásában.

2.  $^{60}\text{Co}$  APBI kezelés onkológiai eredményességének vizsgálata
3. Az MDR-APBI kezelés DNS-repair állandójának meghatározása.
4. A képalkotó diagnosztika szerepe a késői mellékhatások értékelésében
5. Az APBI kezelések költség-hatékonyságának elemzése

## 4. BETEGCSOPORT ÉS MÓDSZER

### 4.1. A vizsgált betegcsoport jellemzése

1987. novembere és 1992. júniusa között a Fővárosi Onkoradiológiai Központban 70 beteg részesült  $^{60}\text{Co}$  sugárforrással végzett egyedüli emlőtűzdelésben (5. táblázat). Az összes BT-s kezelést egyetlen sugárterapeuta (Dr. Nemeskéri Csaba) végezte. A disszertáció készítése során forrásdokumentumként kórlapokat használtam. Valamennyi beteg korai stádiumba tartozott, mindannyiuknál egygócú, pT1 (leggyakoribb) vagy pT2 tumornagyságú emlőrákot diagnosztizáltak. Minden beteg konzervatív EM-en esett át, amelyet 27 különböző sebészeti osztályon hajtottak végre. A műtét idején a betegek medián életkora 52 év volt (szélső értékek: 20-87 év, átlag: 52,5 év), és enyhe postmenopausalis túlsúlyt lehetett megfigyelni köztük. A primer tumor előfordulása azonos gyakoriságú volt a két emlőben, a daganat elhelyezkedését tekintve pedig a külső-felső negyed volt a leggyakoribb lokalizáció.

A sebészeti beavatkozások között különböző típusú konzervatív emlőműtétek fordultak elő (széles excisió, lumpectomia, quadrantectomia), amelyeket mamillectomia (egy eset) és axillaris nyirokcsomó-disszekció egészített ki.

A szövettani vizsgálat leggyakrabban ductalis eredetű carcinomát igazolt (62/70, 89%), ezen belül is a leggyakoribb az infiltráló ductalis carcinoma (45/70, 64%) volt. A hónalji nyirokcsomó-status 21 esetben ismeretlen volt az axilla feltárásának elmulasztása miatt. Nyirokcsomó-disszekció 49 esetben történt, melyek közül 46 alkalommal a posztoperatív szövettani vizsgálat negatív eredményt hozott. Három betegnél mikroszkópikus tumoros gócot írt le a patológus. Betegenként átlagosan öt nyirokcsomót vettek ki. Huszonkét esetben regisztrálták az eltávolított nyirokcsomók számát, amelyek medián értéke 4,5 volt (átlag: 4,6, szélső értékek: 1-15). A rezekciós szél tumoros érintettségéről, a nukleáris grade-ről, a receptor-statusról, az EIC jelenlétéről, az

érinvázióról, a szövettani grade-ről és más paramétereikről többnyire nem vagy csak hiányosan álltak rendelkezésre az adatok.

A sugárkezelésre a műtét után medián 32 nappal (átlag: 39 nap, szélső értékek: 9-119 nap) került sor.

Távoli áttétek jelenlétét mellkasi röntgenfelvétellel, hasi ultrahang-vizsgálattal zártuk ki. A kezelésben részesült 70 beteg közül a sugárkezelés megkezdése előtt az elvégzett staging vizsgálatok senkinél nem igazoltak távoli metasztázist.

### **5. táblázat Beteg és kezelési adatok (n=70)**

	<b>Esetszám</b>
<b>Menostatus</b>	
Premenopausa	27
Postmenopausa	43
<b>Oldal</b>	
Jobb	36
Bal	34
<b>Elhelyezkedés az emlőben</b>	
Külső-felső	40
Külső-belső	8
Felső quadransok határa	12
Alsó-külső	4
Alsó-belső	1
Alsó quadransok határa	1
Belső quadransok határa	2
Centralis	1
Ismeretlen	1
<b>Műtét típusa</b>	
Emlőmegtartó műtét	70
Mamillectomia	1
Hónalji blokk-disszekció	49
<b>Patológiai tumorméret</b>	
pT1	46
pT2	16
eldönthetetlen (pT1 vagy pT2)	8

## Szövettan

<i>Ductalis carcinoma (cc.)</i>	
ductalis carcinoma in situ (DCIS)	6
intraductalis carcinoma (IDC)	45
cc. medullare	3
cc. mucinosum	2
cc. cribriform	1
egyéb	5
<i>Infiltráló lobularis cc.</i>	4
<i>Infiltráló ductalis és lobularis cc.</i>	3
<i>Fibrosarcoma</i>	1

## Hómalji nyirokcsomók

NX	21
N0	46
- ismeretlen számú negatív nyirokcsomó	24
- 1-15 negatív nyirokcsomó	22
N1 (mikroszkópikus tumoros fókuszok)	3

## Adjuváns kezelés

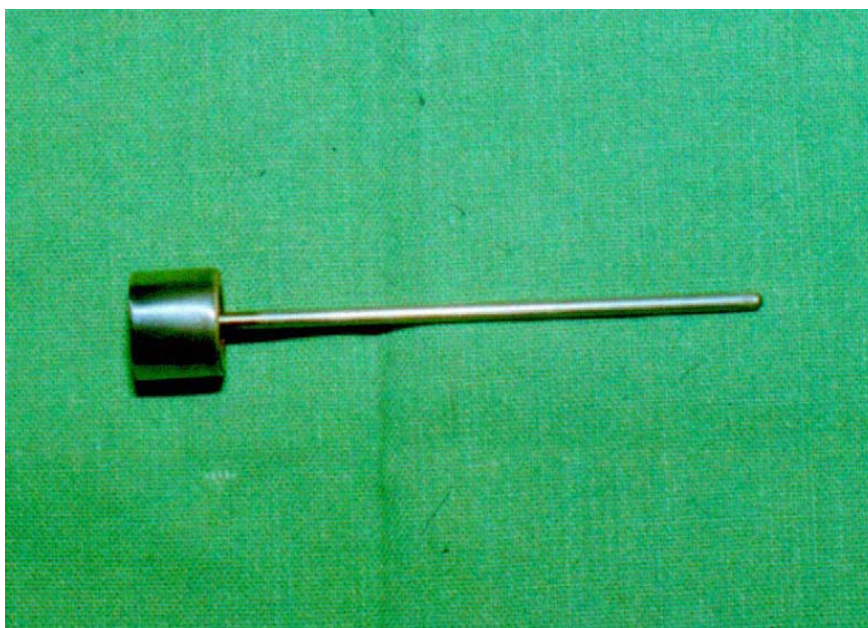
- teljes emlő külső besugárzás	1
- regionális külső sugárkezelés	13
- kemoterápia	13
- antioestrogen terápia	8

## 4.2. A sugárkezelés technikája

A  $^{60}\text{Co}$ -tütkkel végzett beavatkozásra helyi érzéstelenítésben, a szúracsatorna be-, és kimeneti nyílásainak infiltrálását követően került sor. Az aktív tüket Vigoflon T (teflon) G<sub>12</sub> (Medizinische Chirurgische Werke, Aachen, Németország) felhasználásával készítették oly módon, hogy a belső, rozsdamentes csövet (átmérő 1,4 mm, hossz 72 mm) azonos méretű, a két végén leforrasztott csővel helyettesítették, amelybe egy másik rozsdamentes, minkét végén leforrasztott csőben 4 darab, 1 cm hosszú, 0,9 mm átmérőjű  $^{60}\text{Co}$ -forrás került. Ily módon a tü egyik végén egy 3,2 cm-es szakasz inaktív maradt. A külső cső végén bajonettzár helyezkedett el (5. és 6. ábra).



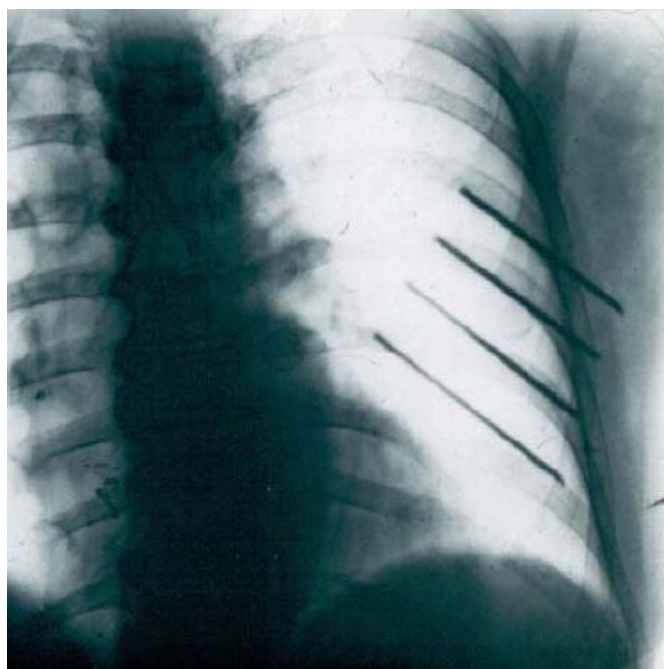
**5. ábra** Az aktív tű előállításához szükséges alkotóelemek



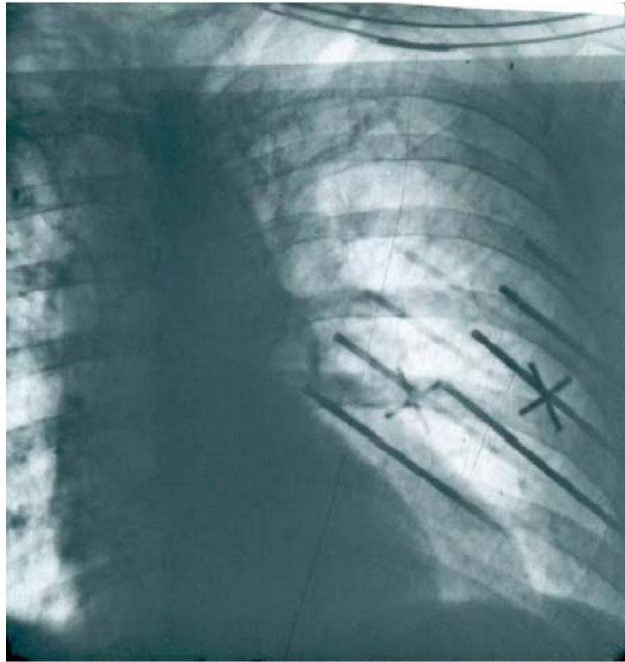
**6. ábra** A tűzdeléshez használt, 4 db, egyenként 1 cm-es  $^{60}\text{Co}$  forrást tartalmazó aktív tű, bajonettzárral.

A tűzdelést az eredeti branül kézi behelyezésével kezdték. A tűk medián száma 5 (szélső értékek: 2-8) volt, melyeket egy síkban, egymástól egyenlő távolságra (10 mm), párhuzamosan helyeztek el. Az aktív források geometriáját úgy ellenőrizték, hogy a branül fémtűi segítségével, még inaktív állapotban, szimulátor-felvételeket készítettek (7. ábra), majd ezek segítségével a párhuzamosság érdekében a szükséges korrekciókat elvégezték. A sztereo-pár módszer szerint végzett térbeli rekonstrukcióhoz (82) ismert távolságú párhuzamos eltolással egy filmre két röntgenfelvételt készítettek (8. ábra).

A tűket a környező normális anatómiai képleteket érő sugárdózis csökkentése érdekében úgy helyezték el, hogy azok a bőrtől, illetve a mellkasfaltól legalább 15, illetve 10 mm távolságra legyenek.



**7. ábra** A tumorágyba helyezett branülök szimulációs felvétele a tűk párhuzamosságának ellenőrzésére



**8. ábra** Párhuzamos eltolással elkészített röntgenfelvétel a tűk térbeli helyzetének sztereo-pár módszer szerinti rekonstrukciójához

Ha az inaktív tűk helyzetét megfelelőnek találták, akkor a fémtűk eltávolítása után a branülbe (manuális AL-technika) helyezték az aktív  $^{60}\text{Co}$ -forrásokat, melyeket bajonettzár segítségével rögzítettek (9. ábra).

Az előírt sugárdózis leadásához szükséges időt a párizsi dozimetriai rendszer (76) szerint számították ki. A klasszikus párizsi dozimetriai rendszerben a sugárforrások tetszőleges hosszra vágható  $^{192}\text{Ir}$  huzalforrások, melyek egymással párhuzamosan helyezkednek el és szabályos geometria szerint, egyenlő távolságra vannak egymástól. A források közötti távolságok tetszőlegesek, klinikai tapasztalat alapján legtöbbször 10 mm-nek választják. A források lineáris aktivitása egyenlő és a besugárzási idő minden huzalforrásra ugyanannyi. A rendszer meghatároz egy kitüntetett síkot, ez az ún. középponti sík (central plane), ami merőleges a forrásokra és azok felezőpontjait köti össze. A referencia dózispontok (bázis pontok) ebben a síkban a források közötti szimmetria középpontokban vannak: egysíkú tüzelésnél a középponti síkban, a források közötti



felezőpontokban található. Az aktív források végeinél az izodózisok befűződnek, ezért az aktív besugárzási hosszak mindig túlérnek a céltérfogaton.



**9. ábra** Egy síkban történt emlőtűzdelés képe az aktív forrás behelyezését megelőzően

Az értekezésemben vizsgált tűzdelések esetén a források lineáris aktivitása a kezelések elején (1987. november) 133-137 MBq/cm volt. A besugárzási dózis a  $^{60}\text{Co}$ -források felszínétől 5 mm-re számítva 50 Gy volt, melynek eléréséhez szükséges idő a tanulmány elején 10 óra, a végén 22 óra volt. A dózist, illetve a kezelési idő kiszámítását a Polgár István fizikus által kifejlesztett Gammadot program segítségével számították ki (79).

Az intersticiális implantáció legfontosabb jellemzőit a 6. táblázat foglalja össze. A BT-t követően a forrásokat és a branült eltávolították, majd a beteget a következő nap reggelén hazaengedték. Antibiotikus kezelés nem történt. A teljes emlő besugárzását egy esetben végezték el, regionális nyirokcsomó-besugárzásban 19 beteg részesült (6. táblázat).

Citosztatikus terápiát 13 beteg kapott, ebből 7 adjuváns (4 beteg esetén antraciklin-tartalmú) kezelés volt. Antioestrogén terápiában 7 személy részesült

## 6. táblázat A BT jellemzői

Izotóp	$^{60}\text{Co}$
Műtét és BT közt eltelt median idő (átlag, szélső értékek)	32 (39, 9-119) nap
A forrás kezdeti lineáris aktivitása	133-137 MBq/cm
Forrás hossza	4 cm
Források elhelyezése	10 mm (egymás középpontjától mérve)
Síkok száma	1
Katéterek median száma (átlag, szélső értékek)	5 (5, 2-8)
Clinical target volume (CTV)	a tük felszínétől 10 mm-re
Median (átlag) CTV	72 (72) cm <sup>3</sup>
36	1 beteg
48	5 beteg
60	10 beteg
72	30 beteg
84	22 beteg
96	1 beteg
108	1 beteg
CTV dózis a tük felszínétől 5 mm-re	50 Gy
CTV dózis a tük felszínétől 10 mm-re	28 Gy
A dózisiráta a tanulmány kezdetén (végén)	2,8 Gy/óra 10 mm-re számolva (1,3 Gy/óra)
Besugárzás időtartama a tanulmány elején (végén)	10 óra (22 óra)
Dózisszámítási módszer	Párizs dozimetriai rendszer

### 4.3. Betegkövetés és értékelés

A betegkövetés során számos mammográfia, emlő-UH és MRI-vizsgálat, valamint a sugárkezelt területben tapintható elváltozásból több (betegenként akár hat) aspirációs citológia, illetve core-biopsia történt. A utóbbiak negatív eredményeit nem lehetett egyértelműen recidívamentességnek tekinteni, mivel a csomók növekedtek és inhomogének voltak. 2002. júniusa és októbere között a túlélőket fizikálisan megvizsgáltuk, fotót készítettünk az emlőjükről, valamint mammográfia és emlő-UH történt. Azon betegeknél, akiknél a kezelt területen tapintható elváltozást észleltünk, további képalkotó vizsgálatokat indikáltunk (emlő-MR, MIBI-szcintigraphia, illetve PET-vizsgálat) annak eldöntése érdekében, hogy sugárfibrózisról vagy lokális recidíváról van-e szó. Az emlő dinamikus MR-vizsgálatához 1,5 Tesla, Magnetom Vision Plus (Siemens, Erlangen, Németország) készüléket, a MIBI-szcintigraphia elvégzéséhez GCA 7100 A/DI Toshiba (Shimoishigami, Japán) készüléket használtunk. A PET-vizsgálathoz GE 4096 Plus scanner (General Electric, Uppsala, Svédország) készüléket használtunk és [<sup>11</sup>C] metionin és a [<sup>18</sup>F] fluorodeoxyglucose (FDG) nyomjelzőanyagokat alkalmaztunk.

Sugárkezelés okozta mellékhatások kialakulásában megvizsgáltuk, hogy a betegek egyéni sugárérzékenysége milyen szerepet játszott. A meghalt betegek kórlefolására vonatkozó adatokat hozzátartozóiktól, a háziórosoktól és a kezelő kórházaktól szereztük be.

#### 4.3.1. A késői mellékhatások értékelésére használt rendszerek

A sugárzás hatására a bőrön, illetve subcutan szövetekben kialakult késői mellékhatások értékelésére a Late Effect of Normal Tissues (LENT) Subjective-Objective-Management-Analytic (SOMA)-skálát használtuk, melyet az EORTC és az RTOG dolgozott ki (92). Kis mértékben módosítottuk a gradálási rendszert, létrehoztuk a grade 4-es fokozatot (7. táblázat), azokban az esetekben ugyanis, amikor kifekélyesedéssel járó vagy sebészi kimetszést, illetve ablációt szükségessé tevő elváltozást tapasztaltunk, ezeket 4-es fokozatú sugársérülésként (teleangiectázia/fibrózis) minősítettük. A zsírnekrozis

osztályozására egy 0-4 skálát dolgoztunk ki, melyben figyelembe vettük a kalcifikáció kiterjedését, a klinikai tüneteket (fájdalom vagy nekrosis) és annak következményeit (excisió vagy abláció). A kozmetikai eredményt Harris és mtsai szerint értékeltük (7. táblázat) (43).

## **7. táblázat Sugárkezelés okozta késői mellékhatások értékelésére használt pontrendszerek**

### **Fibrózis (RTOG/EORTC LENT SOMA, 1995)**

#### **Grade**

- 0 Nincs eltérés
- 1 Alig tapintható denzitás-növekedés
- 2 Jól tapintható, jelentős denzitás-növekedés
- 3 Bőrhöz fixált, azon behúzódást okozó, markáns denzitás növekedés
- 4 Kifekélyesedéssel járó vagy sebészi kimetszést/ablációt szükségessé tevő elváltozás (saját javaslat)

### **Zsírnekrózis (saját javaslat – jelen tanulmány)**

#### **Grade**

- 0 Nincs eltérés
- 1 Zsírnekrózis-specifikus microcalcifikáció (maximális átmérő <1 cm)
- 2 Zsírnekrózis-specifikus makrocalcifikáció (maximális átmérő  $\geq 1$  cm )
- 3 Zsírnekrózis-specifikus micro/macrocalcifikáció, melyet nyomásérzékenység/fájdalom kísér
- 4 Kifekélyesedéssel járó vagy sebészi kimetszést/ablációt szükségessé tevő elváltozás

### **Teleangiektázia (RTOG/EORTC LENT SOMA 1995)**

#### **Grade**

- 0 Nincs eltérés
- 1 Érintett terület:  $< 1 \text{ cm}^2$
- 2 Érintett terület:  $1-4 \text{ cm}^2$
- 3 Érintett terület:  $> 4 \text{ cm}^2$
- 4 Kifekélyesedéssel járó vagy sebészi kimetszést/ablációt szükségessé tevő elváltozás (saját javaslat)

### **Kozmetikai eredmény\***

#### **Grade**

- 1 Kiváló (nem kezelt emlőnek majdnem megfelelő)
- 2 Jó (kissé különböző a nem kezelt emlőtől)
- 3 Elfogadható (jelentősen különbözik a nem kezelt emlőtől)
- 4 Rossz (a kezelt emlő súlyosan deformált)

\* Harris és mtsai alapján (43).

#### 4.3.2. Sugárbiológia vizsgálatok

Irodalmi adatok szerint az emberek kb. 5%-ának az egészséges szövetei fokozottan reagálnak a besugárzásra, tehát fokozottan sugárérzékenyek (42). Munkám során klonogén assay módszerrel vizsgáltam meg a korábban emlőtűzdelésben részesített betegeket annak érdekében, hogy elemezni tudjam a késői mellékhatások kialakulását és annak súlyosságát, illetve az egyéni sugárérzékenység kapcsolatát. A klonogén assay módszer azt jelenti, hogy egészséges sejtekből (pl. fibroblasztokból) sejttenyészetet készítenek, majd néhány héttel később, amikor már megfelelő számú sejt áll rendelkezésre, megtörténik a besugárzás. Többnyire a mindennapi gyakorlatban használt 2 Gy, illetve ahhoz közel álló dózis hatását nézik meg a néhány hét múlva megszámlálható túlélő sejt kolóniák alapján. A 2-3 hetes várakozásra a sejteknek a sugárkezelést követő életben maradásához és az osztódási képességének megőrzéséhez van szükség. A sejtek sugárérzékenységét a 2 Gy-re vonatkoztatott survival fraction ( $SF_2$ ) értékkel szokták jellemezni, ahol

$$SF_2 = \frac{\text{kolónia képző besugárzott sejtek}}{\text{kolóniaképző kontroll sejtek}}$$

Az  $SF_2$  érték megjósolhatja az irradiációt követően a toxikus késői mellékhatások kialakulását. Minél nagyobb mértékben pusztulnak el 2 Gy besugárzást követően a sejtek, azaz az  $SF_2$  érték minél kisebb lesz, annál több késői sugárkárosodásra lehet a vizsgált személynél a továbbiakban számítani.

Vizsgálataim során a korábban emlőtűzdelésben részesített betegek bőréből vett kb. 2 mm-es mintából *in vitro* tenyésztett fibroblasztokat 2 Gy-vel sugárztuk be (38), és a túlélő sejtek arányát összehasonlítottuk 18 kontroll fibroblaszt-tenyészetrel. A sugárbiológiai vizsgálatokat az Egészségügyi Tudományos Tanács engedélyezte (6008/1/ETT/2002), majd 2005. június 29-én elfogadta a jelentést. A betegek a sugárbiológiai vizsgálatok megkezdése előtt részletes beleegyező nyilatkozatot írtak alá.

### **4.3.3. A céltérfogat meghatározása és a klinikai céltérfogat számítása**

A besugárzástervezés összetett folyamat, melynek során a beteg optimális kezeléséhez nélkülözhetetlen paraméterek kijelölése történik. Az első lépés a különböző céltérfogatok meghatározása. Ez a definíció azóta terjedt el, amióta CT alapú 3D besugárzástervező rendszerek segítségével határozzuk meg a kezelendő volument. Intersticiális tüzelések során az ICRU 58-as Report 1997-ben megjelent ajánlásait használjuk (46). Ez a protokoll lényegében egy nemzetközi ajánlás, melynek használatával a különböző kezelések összehasonlíthatóvá válnak.

Ennek megfelelően meghatározunk makroszkópos daganattérfogatot (Gross Tumor Volume-GTV), klinikai céltérfogatot (Clinical Target Volume-CTV), tervezési céltérfogatot (Planning Target Volume-PTV). A besugárzástervezés során ez a három leggyakrabban használt céltérfogat. A GTV a daganat tapintással, vizuális megfigyeléssel, metszetképkötő eljárással meghatározott kiterjedése. A CTV az előző térfogat és egy bizonyos nagyságú biztonsági zóna együttese, mely a nem kimutatható mikroszkópos daganatsejtek feltételezett jelenléte miatt szükséges. Különböző daganatok esetén ez a margó más és más lehet. A sugárterápia célja a CTV megfelelő besugarozása. A PTV geometriai fogalom, mely a CTV-t adott nagyságú margóval veszi körül a térfogatot a szervek, illetve a beteg elmozdulása, valamint a mező és a beállítási pontatlanság miatt szükséges.

Az általam vizsgált anyagban az eredetileg a leadni kívánt 50 Gy-t a tük felszínétől 5 mm-re kalkulálták. Sugárbiológiai megfontolásból a CTV-t utólag 10 mm-re is kiszámítottam.

### **4.3.4. A biológiailag effektív dózis számítása**

A BED-értékeket kiszámítottam a daganatra, illetve a késői mellékhatásokra is (fibrózis, teleangiectázia, zsírnekrozis). A tumorra, illetve a környező normális szövetekre kiszolgáltatót BED retrospektíve a következő képlet alapján számítható intersticiális MDR-besugárzásra:

$$\text{BED} = RT \left[ 1 + \frac{2R}{\mu (\alpha/\beta)} \right] \quad [4]$$

ahol R a dózisteljesítmény (Gy/h), T a kezelés időtartama (h),  $\mu$  a szubletális DNS-károsodások kijavításának állandója ( $\text{h}^{-1}$ ),  $\alpha/\beta$  pedig a sugárhatás leírására alkalmas LQ-modellben szereplő állandó (23). A BED számításokhoz a tumor-, és endothelsejtekre, valamint a subcutan szövetekre 10, 3, illetve 2 Gy-t (37, 53) használtam  $\alpha/\beta$  értéként. A két különböző dózizrátát, a kezeléseket kezdetén (2,8 Gy/h) illetve a végén (1,3 Gy/h) esetére is kiszámítottam az értékeket, valamint két különböző DNS-repair állandót ( $\mu$ -érték) feltételeztem (24).



## 5. EREDMÉNYEK

### 5.1. Helyi tünetmentesség/kiújulás

A sugárkezelés után a 12 év követési idő alatt a 70 emlőtűzdelésben részesített betegből 30 (43%) halt meg, ebből 18 az alapbetegség disszeminációjában, 12 ismeretlen halálok következtében. A 40 túlélő betegből kettő él tumorrecidívával, 38 pedig tumormentesen.

Lokális recidíva eddig 17/70 (24%) betegnél alakult ki medián 2 évvel (átlag: 4 év, szélső értékek: 0,5-14,5 év) a műtétet követően. 12 esetben valódi vagy marginális, az eredetileg sugárkezelt területen kialakult relapszusról volt szó, 5 esetben pedig a recidíva második tumort valószínűsítve, az eredetileg besugárzott térfogaton kívül helyezkedett el. A 17 lokálisan recidívált betegből 10 személy 2002-ig disszeminált emlőrákban halt meg, ami az összes eddigi haláleet egyharmadát tette ki.

### 5.2. A klinikai céltérfogat

Az emlőtűzdelés során az eredetileg tervezett 50 Gy-t a tük felszínétől 5 mm-re szolgáltatott ki. Sugárbiológiai megfontolásból - a tumorágy körül 10 mm-es biztonsági zónát feltételezve - a CTV-t utólag medián 72 cm<sup>3</sup>-nek számítottam (szélső értékek: 36-108 cm<sup>3</sup>). Az erre a térfogatra leadott referenciadózis 28 Gy volt.

Több szerző leírta (75, 118), hogy emlőtűzdelést követően kialakult késői mellékhatások előfordulásának egyik lehetséges oka a besugárzott céltérfogat nagyságában keresendő, ezért megvizsgáltam, hogy kezeléseinknél a CTV-nek milyen szerepe volt a különböző súlyosságú sugárkárosodások kialakulására. Azt találtam, hogy a Grade 0-2 és a Grade 3-4 késői mellékhatások esetében a CTV nagysága gyakorlatilag egyforma volt a két csoportban, 71 illetve 72 cm<sup>3</sup>-nek adódott (8. táblázat). Ez azt jelenti,

hogy a magasabb grádusú sugárkárosodások előfordulása nem a volumenfüggéssel volt magyarázható betegcsoportomban.

**8. táblázat** Sugárkezelés-indukálta késői mellékhatások a CTV függvényében a 34 túlélő beteg esetén

	<b>Grade 3-4 mellékhatást mutató betegek</b>		<b>Grade 0-2 mellékhatást mutató betegek</b>
<b>Betegek sorszáma</b>	<b>CTV (cm<sup>3</sup>)</b>	<b>Betegek sorszáma</b>	<b>CTV (cm<sup>3</sup>)</b>
<b>1</b>	60	<b>21</b>	60
<b>2</b>	60	<b>22</b>	72
<b>3</b>	84	<b>23</b>	84
<b>4</b>	84	<b>24</b>	84
<b>5</b>	48	<b>25</b>	72
<b>6</b>	72	<b>26</b>	60
<b>7</b>	72	<b>27</b>	84
<b>8</b>	60	<b>28</b>	84
<b>9</b>	72	<b>29</b>	72
<b>10</b>	72	<b>30</b>	48
<b>11</b>	72	<b>31</b>	60
<b>12</b>	84	<b>32</b>	72
<b>13</b>	72	<b>33</b>	60
<b>14</b>	84	<b>34</b>	84
<b>15</b>	72		<b>71 (átlag)</b>
<b>16</b>	60		
<b>17</b>	48		
<b>18</b>	72		
<b>19</b>	84		
<b>20</b>	108		
	<b>72 (átlag)</b>		

### 5.3. A biológiailag effektív dózis

Ahhoz, hogy a kezelések numerikusan is összehasonlíthatóvá váljanak másokéval, a [4] egyenlet alapján kiszámítottam a BED-értékeket a daganatra, illetve a késői mellékhatásokra (9. táblázat).

**9. táblázat** Biológiailag effektív dózisok

	2,8 Gy/h dózis ráta*		1,3 Gy/h dózis ráta*	
	DNS-repair állandója**		DNS-repair állandója**	
	0,5 h <sup>-1</sup>	1,5 h <sup>-1</sup>	0,5 h <sup>-1</sup>	1,5 h <sup>-1</sup>
<b>Helyi tünetmentesség (Gy<sub>10</sub>)***</b>	59	38	43	33
<b>Teleangiektázia (Gy<sub>3</sub>)***</b>	133	63	77	44
<b>Fibrózis (Gy<sub>2</sub>)***</b>	185	80	101	52

\* Két dózisirátával számoltam, a forrás felszínétől számított 1 cm távolságra, a tanulmány kezdetén és végén. A számítás median 5 db <sup>60</sup>Co forrásra történt. A kapcsolódó kezelési idők (T) 10, illetve 22 órának bizonyultak.

\*\* Két különböző DNS-repair állandót feltételeztem (24)

\*\*\*10, 3 és 2 Gy  $\alpha/\beta$  értéket használtunk a helyi tünetmentességre, az endothelsejtekre és a subcutan szövetekre vonatkozóan (40, 56).

Az értekezésben vizsgált kezelés során a fibroblasztokra kiszolgáltatott BED meghaladta a 133 Gy<sub>2</sub> értéket, a teleangiectázia kialakulásáért felelős endothel-sejtek sugárterhelése pedig nagyobb volt, mint 106 Gy<sub>3</sub> (9. táblázat), ezért más ismert irodalmi adatok alapján várható volt, hogy a késői sugárhatások között a radiogén fibrózis és a teleangiectázia nagy gyakorisággal fog előfordulni (57).

#### **5.4. A DNS-repair állandójának ( $\mu$ ) meghatározása**

Tekintettel arra, hogy az irodalomban nem ismertek hasonló MDR BT-s adatok, ezért a hosszan utánkövetett betegcsoportomnál előforduló fibrózisra, zsírnekrózisra és a teleangiectáziára vonatkozó eredményeimet nem tudtam tételesen összehasonlítani másokéval. Egyedül Johansson és mtsai-tól (52) találtam hasonló adatokat, akik a fibrózis kialakulásának gyakoriságát külső sugárkezelést követően 10-34 évvel elemezték. A közvetlen összehasonlítást akadályozza az, hogy más-más egyenlettel lehet leírni a külső sugárkezelés és a BT esetén kiszolgáltatott dózis és a BED kapcsolatát (lásd [3] és [4] egyenlet), valamint az, hogy a [4] egyenletben szereplő  $\mu$  érték pontosan nem ismert. A 76 Gy külső sugárkezelési összdózis, mely a betegek 88%-ánál fibrózist eredményezett 10 évvel a sugárkezelést követően (52) 152 Gy<sub>2</sub> BED-értéknek felel meg. Mivel ugyanezt a fibrózis-gyakoriságot találtam, ezért a 152 Gy<sub>2</sub>-es BED-érték alapján a kezdeti (RT=2,8 Gy/h x 10 h), illetve a kezelés végi (RT=1,3 Gy/h x 22 h) dózistrátából a [4] egyenlet segítségével meghatároztam a sugársérült fibroblasztok DNS-repair állandóját, mely 0,63 h<sup>-1</sup>-nak, illetve 0,30 h<sup>-1</sup>-nek adódott. Feltételezve, hogy a lokalizált fibrózis prevalenciájához az 1987 novemberében és az 1992 júniusában észlelt viszonyok azonos mértékben járultak hozzá, a  $\mu$  értéke 0,47 h<sup>-1</sup>-nek becsülhető.

## 5.5. Késői sugárkárosodások

A sugárzás okozta mellékhatásokat a 27 lokálisan daganatmentes és a 7, korábban tumormentes állapotban (tévesen) sugársérülés miatt ablációban vagy excisióban részesített betegen vizsgáltam. A betegeknél az emlőtűzdelést követően a sugárhatásnak kitett szövetek válaszreakcióit: a fibrózist, teleangiektáziát, zsírnekrozist, illetve a következményes kozmetikai eredményeket tanulmányoztam (10. táblázat). Elemeztem továbbá a sugárreakciókat egyéni sugárérzékenység függvényében, annak eldöntéséhez, hogy milyen szerepe van azok kialakulásában.

**10. táblázat** Parciális MDR besugárzáson átesett emlődaganatos betegek sugárkárosodásai  
12 év követési idő után

---

<b>Késői sugármellékhatás</b>	<b>célsejt</b>
Fibrózis	fibroblaszt
Teleangiektázia	endothelsejt
Zsírnekrozis	zsírsejt

---

A vizsgált betegcsoportban a 12 éves követési idő alatt 7 betegnél emlőabláció történt a tumorágyban kialakult tapintható csomó bizonytalan dignitása miatt. A patológiai lelet ezekben az esetekben kizárólag késői irradiációs toxicitást igazolt, tumoros jegyek nélkül. A gradálási rendszerben ezeket a sugárkárosodásokat 4-es fokozatú sugársérülésnek minősítettem.

A betegcsoport 97%-ának (33/34) volt grade 2, vagy annál súlyosabb, 59%-ának (20/34) pedig grade 3, illetve 4, sugárzás-okozta sérülése. A 12 év követési idő végére 85%-uknak grade 2 vagy magasabb és 41%-uknak grade 3 **teleangiektáziája** alakult ki. A telangiektáziát nem vizsgáltam azoknál a betegeknél, akiknél sugársérülés miatt (tumormentesen) abláció/excisió történt. **Lokalizált fibrózis** a betegek 88%-ában jelentkezett, mely 35%-uknál 3-as fokozatú volt. A **zsírnekrozis** valamilyen formáját az esetek 41%-ában ki lehetett mutatni. Egyéb mellékhatást nem észleltem. Ezeknek a sugárkárosodásoknak a következményeként **a kozmetikai eredmény** 50%-ban (17/34) volt rossz vagy közepes (11. és 12. táblázat).

#### **4.6. Egyéni sugárérzékenység**

In-vitro fibroblaszt-assay vizsgálat segítségével csupán 2 betegnél észleltem fokozott sugárérzékenységet, mindkettőjükönél 3-as fokozatú mellékhatások jelentkeztek (11. és 12. táblázat).

**11. táblázat.** Sugárkezelés-indukálta késői mellékhatások és kozmetikai eredmények a CTV és a sugárérzékenységi adatok figyelembevételével (definíciókat lásd a 7. táblázatban)

Szám	Kezelés éve	CTV (cm <sup>3</sup> )	Teleangiectázia	Fibrózis	Zsírnekrozis (patológia/mammográfia)	Kozmetikai eredmény	Fibroblaszt sugárérzékenység
<b><i>Grade 3-4 mellékhatást mutató betegek</i></b>							
1.	1989	60	x*	4	0	4	nincs adat
2.	1989	60	x	4	0	4	normális
3.	1988	84	x	4	+++	4	normális
4.	1988	84	x	4	0	4	nincs adat
5.	1989	48	x	4	0	4	normális
6.	1991	72	x	4	+	4	nincs adat
7.	1988	72	x	4	+	4	normális
8.	1991	60	2	3	1	2	normális
9.	1992	72	2	3	1	2	normális
10.	1992	72	3	3	1	4	normális
11.	1991	72	3	3	1	3	normális
12.	1988	84	3	3	2	3	normális
13.	1989	72	3	2	1	3	normális
14.	1988	84	3	2	2	3	nincs adat
15.	1990	72	3	2	3	3	emelkedett
16.	1991	60	3	2	0	3	normális
17.	1991	48	3	2	3	3	normális
18.	1991	72	3	1	0	2	normális
19.	1988	84	3	1	2	3	normális
20.	1988	108	3	0	0	2	emelkedett

\* A teleangiectáziát nem vizsgáltam azoknál a betegeknél, akiknél sugársérülés miatt (tumormentesen) abláció/excisio történt.

\*\* A szövettani leletben zsírnekrozis szerepel, a gradáláshoz szükséges részletek nélkül.

**12. táblázat.** Sugárkezelés-indukálta késői mellékhatások és kozmetikai eredmények a CTV és a sugárérzékenységi adatok figyelembevételével (definíciókat lásd a 7. táblázatban)

Szám	Kezelés éve	CTV (cm <sup>3</sup> )	Teleangi-ektázia	Fibrózis	Zsírnek-rózis (patológia/mammográfia)	Kozmetikai eredmény	Fibroblaszt sugárérzékenység
------	-------------	------------------------	------------------	----------	---------------------------------------	---------------------	------------------------------

**Grade 0-2 mellékhatást mutató betegek**

21	1988	60	2	2	0	3	normális
22	1990	72	2	2	0	2	normális
23	1988	84	2	2	0	2	normális
24	1988	84	2	2	0	2	nincs adat
25	1989	72	1	2	0	1	normális
26	1991	60	0	2	1	2	nincs adat
27	1988	84	0	2	0	1	normális
28	1988	84	2	1	0	2	normális
29	1990	72	2	1	0	2	normális
30	1992	48	2	1	0	1	nincs adat
31	1990	60	2	1	0	2	normális
32	1990	72	2	0	0	1	nincs adat
33	1992	60	2	0	0	1	nincs adat
34	1987	84	1	0	0	1	nincs adat



18 betegnél kérdéses eredetű rezisztenciát tapintottam a tűzdelt területen, melyekből megelőzően több, (betegenként akár hat) aspirációs citológia, illetve core biopszia történt. Az utóbbiak negatív eredményét nem lehetett egyértelműen recidívamentességnek tekinteni, mivel - a sugárbiológiai törvényeknek megfelelően – a csomók fokozatosan növekedtek és inhomogének voltak, ezért további képalkotó vizsgálatok elvégzése vált szükségessé a folyamat dignitásának tisztázása érdekében.

Ezeknél a betegeknél fotó (10. ábra), mammográfia (11. ábra), és emlő uh után dinamikus emlő MRI-vizsgálat (12. ábra), illetve MIBI-szcintigraphia történt a daganat helyi kiújulásának kizárása céljából. Azokban az esetekben, amikor sem a hagyományos képalkotó, sem a szcintigraphiás vizsgálatok nem tudták eldönteni, hogy sugárkárosodásról, vagy lokális recidíváról van szó, akkor PET-vizsgálatra került sor. 14/18 esetben történt PET vizsgálat, amely a BT-vel kezelt emlőben sem lokálisan, sem regionálisan nem mutatott kóros [<sup>11</sup>C] metionin-, illetve FDG-halmozást.

Érdekességként említem meg, hogy a PET egy betegnél az ellenoldali emlőben jelzett 1 cm átmérőjű lokális kiújulást. Ennél a betegnél az ellenoldali emlőt korábban operálták és külső sugárkezelés is kapott a második emlőtumora miatt. A rosszindulatú daganat recidívája mammográfiával, UH-val, MRI-vel és MIBI-szcintigraphiával nem volt kimutatható csak PET vizsgálattal, és a sebészi beavatkozás igazolta jelenlétét.



a) grade 1

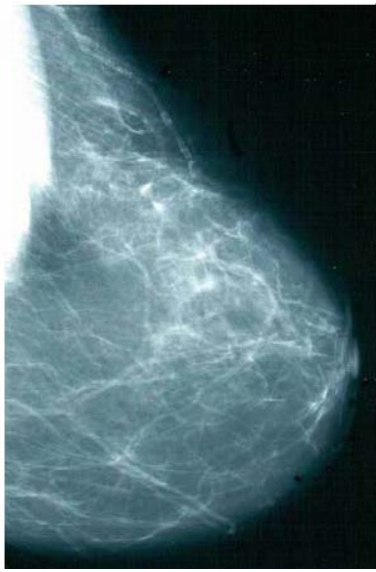


b) grade 2



c) grade 3

**10. ábra** Grade 1 (a), grade 2 (b) és grade 3 (c) teleangiectázia fényképe



(a)

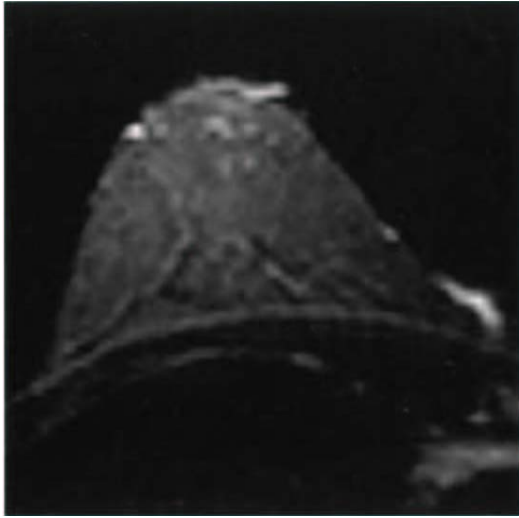


(b)



(c)

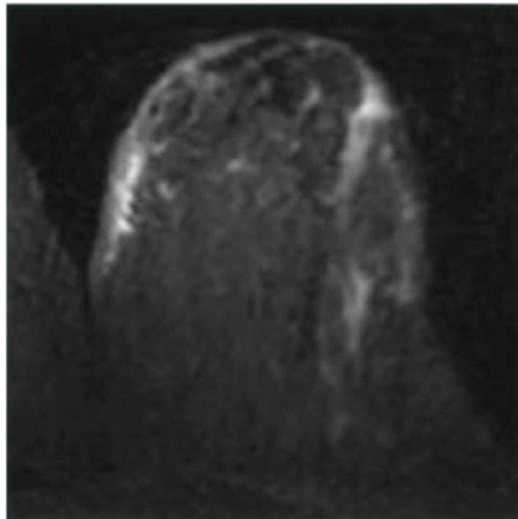
**11. ábra** Tapintással grade 1 (a), grade 2 (b) és grade 3 (c) fibrózis mammográfiás képe. A b) képen zsírnekrózis makrokalcfifikációval, a c) képen pedig mikrokalcfifikációval.



a)



b)



c)

**12. ábra** Tapintással grade 1 (a), grade 2 (b) és grade 3 (c) fibrózis dinamikus MR képe.

## 6. MEGBESZÉLÉS

Az emlőtumor konzervatív műtétjét követően az APBI BT-s kezelés vizsgálatára Európában és Amerikában, a 90-es évektől kezdődően néhány intézetben, több fázis I-II tanulmányt indítottak (16, 19, 29, 66), s ezzel a korai emlőrák kezelésének új fejezete nyílt meg. A kezdeti sikertelenségek után, az indikáció pontosítása és az irradiációs technikák fejlődése következtében az APBI-kezelések eredményei javulni kezdtek. Jelenleg azonban még nem tekinthető standard kezelési eljárásnak, mert még nem bizonyított, hogy egyedüli tumorágy besugárzással ugyanolyan lokális daganatmentesség biztosítható a beteg számára, mint az 5-7 hétig tartó, 50-66 Gy összegócdózisú, teljes emlő irradiációjával, hasonló vagy kevesebb mellékhatás árán. Ma elsősorban olyan korai (T1-2, N0) emlődaganatos betegeknél végzik, akiknél kicsi a kockázata a helyi kijulásnak. Pozitív rezekciós szél, EIC-pozitivitás, illetve ILC esetén nem javasolják.

Nincs egyetértés abban, hogy az APBI során mekkora térfogatot kell besugarazni. Ismert, hogy EM-et követően a maradék emlőszövetben mikroszkópos tumoros gócek maradnak vissza, melyek később a betegség helyi kiújulásához vezethetnek. Az egyedüli tumorágy–besugárzás elvi ellenzői azt hangsúlyozzák, hogy az emlőrák multicentrikus, illetve multifokális betegség (patológiai definíció szerint multifokalitásról akkor beszélünk, ha egy emlőkvartránsban több góc van, multicentricitásról pedig ha több kvartránsra terjed a betegség), ezért kezelésekor nem elegendő csak a kiindulási területet ellátni, hanem a teljes emlő besugárzására szükség van. Irodalmi adatok szerint az eredeti tumortól 26-50%-ban távolabb található daganatos fókuszok onkológiai jelentősége bizonytalan (44, 89). Szerepük vitatható EM-et követően a sugárterápia sikertelenségében, mivel a lokális recidívák döntő többsége (65-100%) az eredeti daganattal azonos kvartránsban alakul ki (33, 39, 67, 94). A jelenségre több magyarázat ismert: a tumorágy erősen vaszkularizált, ezért lehet, hogy a keringő, metasztatizáló képességű daganatsejtek nagyobb valószínűséggel abban telepednek meg, lokális recidívát okozva (8). Egy másik elmélet szerint, annak ellenére, hogy a rezekciós szél ép, genetikailag instabil, az eredeti malignus klónból származó nucleáris maganyag transzekció útján a környező emlőszövet epithel sejtszövetbe kerül és ott inzercionális mutagenézist okozva, helyi kiújuláshoz vezet (8).

Az értekezésben vizsgált betegcsoport adatainak elemzése során áttekintettem a parciális emlőbesugárzásról szóló publikációkat, melyek a dózisteljesítmény alapján 3 csoportba (LDR-, MDR- és HDR-besugárzás) sorolhatók (12-13. táblázat). APBI-t napjainkban elsősorban BT-s kezelés formájában, nagyobb részt HDR kezelésként, kisebb részben LDR, elvétve MDR terápiaként végzik.

Az LDR-rel végzett BT során általában 4-5,5 nap alatt 45-50 Gy-t szolgáltatottak ki 40-50 cGy/h dózisiráta mellett. A HDR-besugárzás során az összdózis 30-36 Gy volt. A kezelések napi két alkalommal történtek, legalább 6 órás intervallummal a két frakció között, a frakciódózis pedig 3,4-5,2 Gy között volt. MDR-APBI vizsgálat saját beteganyagunkon kívül csupán egy ismert: Fentiman és mtsai <sup>137</sup>Cs forrást használtak a kezelésre, az összdózis 4 nap alatt 45 Gy volt (13-14. táblázat).

Külső sugárkezelés (foton,- és elektronbesugárzás) formájában - néhány kezdeti próbálkozást követően (86)-, csak az elmúlt 2-3 évben indultak újabb vizsgálatok, kontrollált tanulmányok keretei között (6, 35). Ezeknek a klinikai kísérleteknek az onkológiai eredményességéről, illetve mellékhatásprofiljáról azonban még nem lehet biztonsággal nyilatkozni.

**13. táblázat** Az emlő egyedüli BT-ájával foglalkozó tanulmányok jellemzői.  
**LDR és MDR sorozatok**  
(a median/átlag követési idő növekedési sorrendjében)

Szerzők	Eset- szám	Össz dózis (Gy)	Sugár- forrás típusa	Kezelés időtarta- ma	Median követési idő(hónap)	Lokális recidi- va (%)*	Grade $\geq$ 3 mellékha- tás (%)*
<b><u>LDR sorozatok</u></b>							
Lawenda, 2003 (64)	48	50/55/60	<sup>192</sup> Ir	4-5 nap	23	0	8.3
Cionini, 1993 (16)	90	50-60	<sup>192</sup> Ir	nincs adat	27	4.4	nincs adat
Vicini, 2001 (112)	120	50	<sup>125</sup> I	4 nap	>36	0	3.3
Kuske, 2002 (63)	33	45	<sup>192</sup> Ir	3,5-5 nap	> 31	3	9
Arthur, 2003 (4)	13	45	<sup>192</sup> Ir	3,75 nap	42	0	< 9.1
Krishnan, 2001 (60)	24	20-25	<sup>192</sup> Ir	1-2 nap	47 (átlag)	0	0
Fentiman, 1996 (29)	27	55	<sup>192</sup> Ir	5,5 nap	72	37	<3.7
King, 2000 (57)	25	45	<sup>192</sup> Ir	4 nap	75	<2	<7.8
<b><u>MDR sorozatok</u></b>							
Jelen tanulmány, 2002	70	28	<sup>60</sup> Co	10-22 óra	144	24	59**
Fentiman, 2004 (28)	49	45	<sup>137</sup> Cs	4 nap	<76	18	30

\* a tanulmányban résztvevők százalékában

\*\*a 34 túlélő beteg százalékában

**14. táblázat** Az emlő egyedüli BT-ájával foglalkozó tanulmányok jellemzői.  
HDR sorozatok  
(a median/átlag követési idő növekedési sorrendjében)

Szerzők	Eset- szám	Össz- dózis (Gy)	Sugár- forrás típusa	Median követési idő (hónap)	Lokális recidi- va (%)	Grade ≥3 mellékha- tás (%)
<b><u>HDR sorozatok</u></b>						
Clarke, 1994 (19)	45	20/28/32	HDR <sup>192</sup> Ir	18 (átlag)	8.8	0
Baglan, 2001 (5)	38	32	HDR <sup>192</sup> Ir	31	2.6	0
Wazer, 2002 (116)	33	34	HDR <sup>192</sup> Ir	33	3	33
Vicini, 2001 (112)	54	32/34	HDR <sup>192</sup> Ir	>36	0	<3,3
Kuske, 2002 (63)	66	34	HDR <sup>192</sup> Ir	>39	<3	2
Arthur, 2003 (4)	31	34	HDR <sup>192</sup> Ir	42	0	<14***
Polgár, 2002 (78)	45	30/36	HDR <sup>192</sup> Ir	81	4.4	0
King, 2000 (57)	26	32	HDR <sup>192</sup> Ir	75	<2	<7.8
Perera, 2003 (75)	39	37.2	HDR <sup>192</sup> Ir	91	16.2	10,3

\*\*\* az LDR-es beteganyaggal együtt



## 6.1. Késői mellékhatások jellemzői az APBI-tanulmányokban és a saját betegcsoportban

### 6.1.1. A követési idő szerepe

Az APBI BT-s korábbi tanulmányokban a késői mellékhatásokra vonatkozó, eddig közölt adatok (13. és 14. táblázat) többnyire rövid követési időn alapulnak. Ez az időtartam valamennyi centrumra vonatkoztatva 91 hónapnál rövidebb. A nem kellően hosszú követési idő lényeges hiányosság, hiszen a késői sugárkárosodások kialakulásának szempontjából az időtényező kiemelten fontos, mivel az idő előrehaladtával azok egyre gyakrabban és súlyosabb formában jelentkeznek. A folyamat irreverzibilis, ami azt jelenti, hogy ugyanannál a betegnél egy későbbi időpontban vizsgálva magasabb grádusú mellékhatások figyelhetők meg, mint egy korábbi vizsgálat során.

A késői sugármellékhatások első megjelenési ideje leggyakrabban 0,5 és 5 év között van. Sokáig az 5 év volt az általánosan elfogadott időtartam, ami után egy kezelés késői mellékhatásairól biztonságosan nyilatkozni lehetett. Bentzen 1989-ben azt írta, hogy irradiáció után a besugárzási mezőben kialakuló fibrózis és teleangiectázia végső gyakoriságának 90%-a a sugárkezelést követő első 5 évben (átlag 4,7 év) alakul ki (10).

Ez a megállapítás azonban napjainkban változni látszik. Egyre több adat szól a mellett, hogy a nagyon későn reagáló szövetekben (például a kötőszöveti károsodásokra visszavezethető idegsérülések esetén) ennél lényegesen hosszabb látenciaidők is megfigyelhetők. Egy nemrégiben megjelent közleményben magas frakciódózisú, külső sugárkezeléssel kezelt emlődaganatos betegek hosszan utánkövetett késői mellékhatásait elemezték (52). *34 évvel* a besugárzást követően, az életben levő betegek több mint 85%-ában fordult elő a besugárzási mezőben fibrózis, és ehhez 51%-ban grade 4 súlyosságú neurológiai károsodás is (paralysis) társult. Ugyanezek a késői mellékhatások *5 évvel* a sugárkezelést követően még jóval *alacsonyabb* számban fordultak csak elő. Fibrózis a betegek 71%-ában, paralysis (grade 4) pedig csupán a betegek 9%-ában alakult ki. A szerzők rávilágítottak arra is, hogy egyes neurológiai károsodások (plexus neuropathia) előfordulása *10 évvel* a sugárkezelést követően is *folyamatosan emelkedett*. Paralysis néhány

betegben pedig még *20 évvel* a besugárzást követően is kialakult. Ezen kívül megállapították azt is, hogy az összes általuk megfigyelt késői sugárkárosodás incidenciája - függetlenül annak grádusától -*progresszívan emelkedett 5 éven túl is*. Hasonló következtetésre jutottak 335 emlőrákos beteg sugárkezelését követően, az irradiált területnek megfelelően kialakult teleangiectázia vizsgálatakor. A  $\text{grade} \geq 1$  mellékhatás megjelenéséig eltelt idő 6,6 év, míg a  $\text{grade} \geq 3$  sugárkárosodások kialakulásáig átlagosan eltelt idő *14,8 év* volt (49-52).

Alapvető szükség van tehát *hosszan* ( $> 5$  év) utánkövetett betegek vizsgálatára, akár korábbi tanulmányok újbóli értékelése árán is, mert mint azt a fenti vizsgálatok is mutatták, az a dózis, amely 5 évvel a sugárkezelést követően még biztonságosnak tűnt, később nagyszámú, súlyos mellékhatáshoz vezetett. Johansson és mtsai szerint eredményeik legfőbb oka a magas napi frakciódózis és a mezőátfedések miatti forró pontok kialakulása volt (51). Mivel BT-s kezelések esetén mindkét fenti jelenség előfordul, ezért a hosszabb (30 éven túli) utánkövetés és a betegek alapos vizsgálata rendkívül fontos a késői mellékhatások gyakoriságának eldöntése érdekében.

Az általam vizsgált betegek késői sugárreakcióit a kezelést követően 12 évvel értékeltem. Sajnos nem volt lehetőség a betegek folyamatos követésére, emiatt a kialakult mellékhatások dinamikáját nem tudtam vizsgálni. Összehasonlítva azonban mások adataival a *késői sugárkárosodások előfordulási gyakorisága* az értekezésben szereplő betegcsoportnál volt a *legmagasabb* (59%  $\text{grade} \geq 3$  mellékhatás), s annak megfelelően a *követési idő* is itt volt a *leghosszabb* (144 hónap). Ebből közvetlenül következik az is, hogy az emlő egyedüli BT-jével foglalkozó tanulmányokból - tekintettel a nem kellően hosszú követési időkre,- még nem lehet végleges következtetések levonni a sugárkárosodásokra vonatkozóan. Ezt a megállapítást feltétlenül hangsúlyozni kell, főleg annak a tükrében, hogy az APBI-re alkalmasnak tartott betegek jelenleg az alacsony rizikójú, korai stádiumú betegcsoportból kerülnek ki. Ezek a betegek vélhetően hosszútávú túlélők lesznek, azaz 30 év múltán megélhetik a kezelésük következményeként kialakuló késői, súlyos fokú sugárkárosodásokat.

A mellékhatások kialakulásának dinamikáját nem állt módomban vizsgálni, ezért a vizsgált populációban a kialakult késői toxicitások progresszivitása mások eredményeiből kiindulva csak feltételezhető.

### 6.1.2. A dózisteljesítmény szerepe

A késői sugárkárosodások kialakulásában a dózisteljesítmény lehetséges szerepét kerestem az általam vizsgált betegek esetében és a mellékhatás gyakoriságokat összehasonlítottam az irodalomból ismert LDR, MDR és HDR APBI adatokkal.

Az **LDR APBI** után (16, 29, 57, 60, 112) a  $\text{grade} \geq 3$  mellékhatások kialakulása viszonylag alacsony (<7,8%), és ez a 27-91 hónap követési idő alatt azonosnak bizonyult. Két vizsgálatban számoltak be ennél valamivel magasabb toxicitásról (9%).

*Arthur* és *mtsai* LDR és HDR APBI-t is végeztek. Megállapították, hogy 42 hónappal a kezelést követően az LDR-besugárzásban részesült betegek 9,1%-ánál alakult ki a tüzdelt területnek megfelelően  $\text{grade} 3$  súlyosságú fibrózis, és ez az irradiáció után már 12 hónapon belül megfigyelhető volt. Az adataikat statisztikailag értékelve igazolták, hogy  $\text{grade} 3$  késői radiogén toxicitás és következményes nem megfelelő kozmetikai eredmény az LDR-besugárzásban részesült betegeknél gyakrabban fordult elő. A szerzők a késői mellékhatásokra kiszámították a BED-értékeket. *Fibrózisra* az LDR és HDR csoport tagjai között nem találtak különbséget, *teleangiektáziára* vonatkoztatva viszont az LDR kezeléseknél a BED-értékei egy kicsit magasabbak voltak. A két csoport eltérő késői toxicitási adatait azonban ez önmagában nem magyarázta. Megállapították azt is, hogy azoknál, akik a sugárkezelést követően *Antraciklin* tartalmú kemoterápiában részesültek, az esetek 43%-ában ún. recall jelenség fordult elő. A BT-vel (elsősorban LDR) kezelt bőr területére lokalizálva, az első kemoterápiás ciklust követően foltos, nedvedző desquamatio lépett fel. Ezeknél a betegeknél alakultak ki később a  $\text{grade} \geq 3$  késői mellékhatások (4).

Az *RTOG 95-17*-es vizsgálatban is az LDR-besugárzásban részesült betegek között fordult elő magasabb toxicitás (9%), amit szintén azzal magyaráztak, hogy ezek a betegek adjuváns kemoterápiában is részesültek (63).

A 13. táblázatban felsorolt többi LDR-besugárzás során mások szisztémás kezelést *nem* alkalmaztak.

Valamennyi LDR-kezelés során a kiszolgáltatott dózis 45-55 Gy volt. *Lawenda* és *mtsai* vizsgálták egyedül, hogy a dóziseszkaláció milyen hatással van a radiogén toxicitásra. Vizsgálatuk során 50 és 55 Gy besugárzás mellett 60 Gy összdózisú emlőtűzdelést is végeztek. Azt találták, hogy a betegek 8,3%-ánál alakult ki grade 3, vagy súlyosabb mellékhatás, még hozzá rövid követési idő (24 hónap) alatt, s ezek döntő többsége a legmagasabb összdózisú csoportba tartozott (64).

Az LDR APBI során 14-15 katétert helyeztek be a tumorágyba, 2-3 síkban. A dózisiráta mindegyik tanulmány esetén 0,5 Gy/h körül ingadozott.

*Fentiman* és *mtsai* használtak egyedül kevesebb katétert, átlagosan 10-t, és esetükben a dózisiráta is alacsonyabb volt (0,41 Gy/h), ennek megfelelően a késői mellékhatások ebben a vizsgálatban alacsonyak voltak. Sajnos az ebből következően alacsony BED- értékeknek megfelelően a lokális recidíva itt volt a legmagasabb (29).

A **HDR**-besugárzásokat tartalmazó tanulmányokat vizsgálva (5, 19, 57, 74, 78, 113, 116) érdekes megfigyelni, hogy a grade $\geq$ 3 mellékhatás kialakulásáról szóló publikációk nagy szórást mutatnak a 18-91-hónapos követés alatt. Ezek a jelentős különbségek nehezen magyarázhatók.

*Baglan* és *mtsai* 37 betegnél végeztek HDR APBI-t 32 Gy összgócdózisig. Az irradiáció 4 egymást követő napon 8 Gy frakciódózissal történt, naponta 2 alkalommal, az egyes kezelésekk között pedig legalább 6 óra telt el (5). *Wazer* és *mtsai* tűzdelése során az összdózis 34 Gy volt, a besugárzás 5 egymást követő napon, szintén napi kétszer történt 3,4 Gy frakciódózissal és legalább 6 óras időközökkel (116). Mindkét munkacsoport vizsgálta a késői sugárkárosodásokat, hasonló követési idővel. *Baglan* és *mtsai* betegek között nem fordult elő grade $\geq$ 3 mellékhatás (0%), *Wazer* és *mtsai* viszont 33%-ban írtak le grade $\geq$ 3 sugárkárosodást.

Ez a jelenség, a gyakorlatilag hasonló besugárzási paraméterek miatt, csak azzal magyarázható, hogy az eredményeket nem azonos szempontok szerint értékelték a szerzők. A hasonló besugárzási paraméterek a következők voltak a két tanulmány esetén: a medián követés 31, illetve 33 hónap; dózis homogenitási index (DHI): 0,878 (0,83-0,916), illetve

0,84 (0,68-0,94); medián 100% izodózis-térfogat: 215,8 cm<sup>3</sup> (98,5-407,2 cm<sup>3</sup>), illetve 171 cm<sup>3</sup> (63-394 cm<sup>3</sup>); valamint medián 150% izodózis-térfogat: 26,4 cm<sup>3</sup> (15,5-38,8 cm<sup>3</sup>), illetve 45 cm<sup>3</sup> (14-144 cm<sup>3</sup>).

A teljesség kedvéért meg kell említeni, hogy APBI kezelést már külső besugárzás **(ERT)** formájában is végeznek napjainkban, bár csupán néhány intézetben. Az első ilyen besugárzás Angliában történt 1982 és 1987 között, és relatíve hosszabb (8 év) követési idővel is egyedül ez a vizsgálat rendelkezik. *Ribeiro* és mtsai prospektív randomizált vizsgálat során hasonlították össze a teljes emlő és a regionális nyirokregiók 4 MV fotonbesugárzását, illetve csak a tumorágy területének elektronbesugárzását. Adjuváns citosztatikus kezelést nem alkalmaztak (87). 8 éves követési idő után a teljes emlő besugárzását (WBI) követően 5%-ban, parciális emlőbesugárzás (PBI) után 14%-ban észleltek valamilyen grádusú fibrózist. A lokális recidíva is magasabb volt az utóbbi csoportban (25%), szemben az előző csoportnál tapasztalt 13%-al (87).

Újabb ERT-APBI vizsgálatokat csak 3-4 évvel ezelőtt indítottak. Egy amerikai fázis I. vizsgálatban a tumorágyat hypofrakcionált konformális technikával, 6-18 MV foton sugárzással látták el. Az összdózis 25-30 Gy 10 nap alatt, a frakciódózis pedig 5, 5,5 illetve 6 Gy volt (35). Baglan és mtsai légzés-asszisztált, 3D konformális APBI-kezelést végeztek 4-5 mezős non-koplanáris mező-elrendezéssel annak érdekében, hogy kiküszöböljék a légzőmozgások miatt bekövetkező elmozdulásokat. 34 Gy-t szolgáltatott ki, napi 2 frakcióban, 5 nap alatt (6). Mindkét tanulmány esetén a követési idők rendkívül rövidek, 17 illetve 10 hónap, ennek megfelelően *késői mellékhatásokról egyik esetben sem számoltak még be.*

A William Beaumont Intézetben 2003-ban indítottak egy fázis I/II vizsgálatot, melynek során 5 egymást követő napon 3,85 Gy fotonbesugárzást szolgáltatott ki a tumorágyra, naponta 2 alkalommal, a frakciók között legalább 6 órás intervallummal (114). A toxicitási eredményekről ennél a vizsgálatnál sem lehet még nyilatkozni.

Az ERT-APBI vizsgálatok esetén a besugárzott volumen általában nagyobb, mint intersticiális vagy intrakavitális BT esetén. Az irradiáció során a céltérfogatot a tumorágy és 2-2,5 cm-es biztonsági zóna jelenti, mely a légzés és a napi beállítási pontatlanság miatt létrejövő elmozdulások kiküszöbölése céljából szükséges.

Az irodalomban jelen tanulmányon kívül még egy **MDR-APBI** kezelésben részesült betegcsoport található. *Fentiman* és mtsai 2004-ben közölték eredményeiket (28). 1990-1992 között 49 betegnél a műtét másnapján 2-3 síkban intersticiális tűzdelést végeztek, melynek során  $^{137}\text{Cs}$  forrást használtak. Az összdózis 45 Gy volt, melynek leadásához szükséges időt a párizsi dozimetriai rendszer szerint számították. Az irradiáció 4 egymást követő nap történt, naponta 4-6 órán át. A kezelést követően 6,3 évvel értékelték a kozmetikai eredményeket, melyet 59%-ban a normálistól eltérőnek találtak. Ennek oka 23%-ban teleangiectázia, 30%-ban pedig a mell deformitása volt. A kezelt emlő bőrének szerkezete 65%-ban változott meg, amit fibrózis és induráció okozott. A vizsgált betegek 30%-ában alakult grade $\geq$ 3 fibrózis. A betegek közel 50%-a kapott kemoterápiát, de nem a radiogén mellékhatásokat lényegesen fokozó antraciklin tartalmút (28).

### **6.1.3. A klinikai céltérfogat szerepe**

Célszerűségi okokból a 6.1. fejezetben kerül megbeszélésre.

### **6.1.4. A BED szerepe**

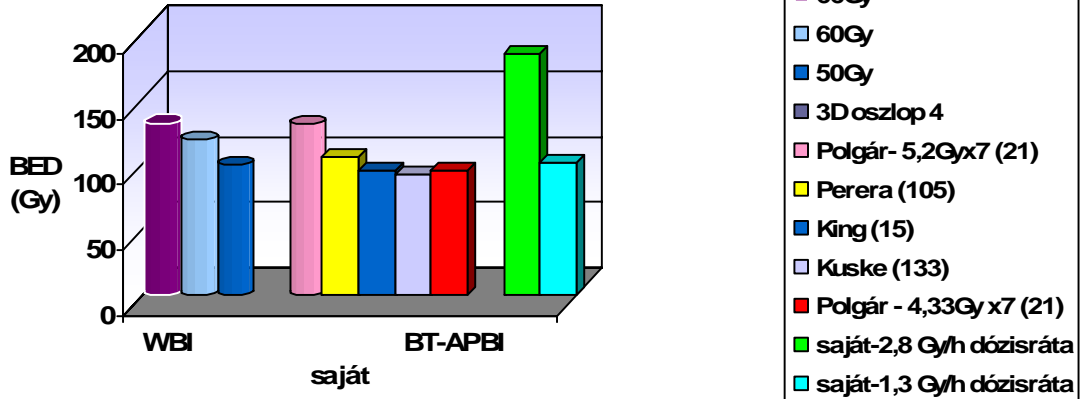
Az LQ modell segítségével a különböző kezelési protokollok összehasonlíthatóak, a számított BED-értékek és a leírt késői sugárkárosodások párhuzamos értékeléséből hasznos következtetések vonhatók le. Mivel a legtöbb PBI-protokoll accelerált, azaz a kezelés során az összdózsist rövidebb idő alatt (1-5 nap) szolgáltatják ki, mint a hagyományos 5-7 hetes WBI során, így a tumorsejtek repopulációjával nem kell számolni, ami az egyik legnagyobb előnye az APBI-besugárzásoknak. Ugyanakkor a parciális tumorágy irradiáció során a kezelés akut/ késői mellékhatásaira vonatkozó BED-értékek számítása során sincs szükség korrekcióra, mert sem a tumorsejtek, sem a korán/későn reagáló normális szövetek kompenzatórikus proliferációja nem következik be ilyen rövid alatt. Ezen kívül a HDR sémák esetén, a napi 2 frakció között eltelt 6 óra alatt a sejteknek a sublethális sérülések teljes javítására is lehetősége van, ezért a BED-számításánál az inkomplett repair faktor használatától is el lehet tekinteni.

Az elmúlt 10 évben indított klinikai vizsgálatok nagy többségét már sugárbiológiai számítások alapján tervezték. Ennek megfelelően szinte valamennyi LDR/HDR APBI vizsgálatnál, az összdózis és a frakciódózis megválasztásakor a standard 50 Gy/5 hét összegódózisú és időtartamú, a teljes emlő külső sugárkezelésének BED-értékeiből indultak ki. LDR besugárzás esetén ezzel a 0,5 Gy/h dózisirátájú, 45 Gy összdózisú besugárzás, HDR esetén pedig a 34 Gy/3,4 Gy összdózisú/frakciódózisú, napi két alkalommal és legalább 6 órás intervallummal, 5 egymást követő napon végzett besugárzást tekintik equivalensnek. A legtöbb fenti tanulmány során ennek megfelelően ezeket, vagy ezektől minimalisan eltérő értékeket alkalmaztak. Hangsúlyozni kell azonban, hogy azok a képletek, amelyek alapján a kezeléseket számítják, olyan változókat tartalmaznak, melyeknek nincs elégséges kísérleti alapja, ennek megfelelően önmagában nem elegendő egy kezelés várható következményeinek megítéléséhez (23, 53).

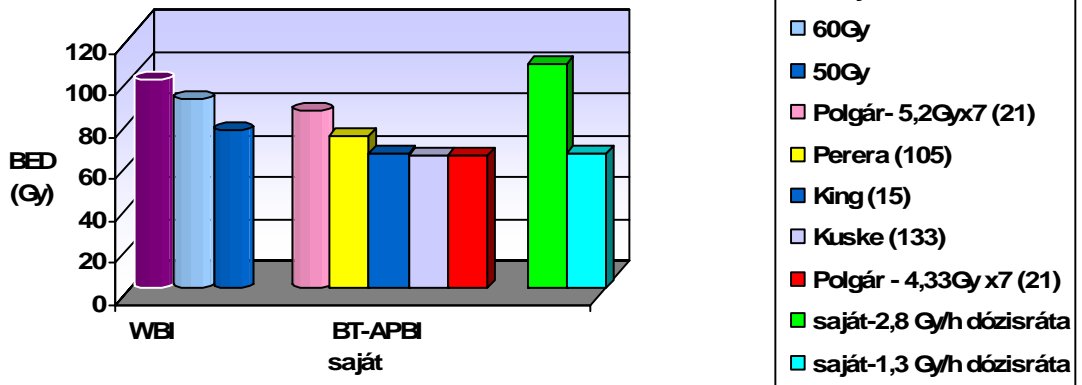
Egy 2004-ben megjelent dolgozatban összehasonlították a különböző LDR és HDR APBI tanulmányok BED-értékeit a standard WBI kezelésekével. Megállapították, hogy az 50 Gy összegódózisú WBI-hez hasonlítva a parciális besugárzások BED-értékei nagyságrendileg hasonlóak voltak, viszont a 60, illetve 66 Gy összegódózisú (a teljes emlő és a tumorágy boost irradiációja) kezelésekhöz képest majdnem minden APBI-kezelés BED-értékei alacsonyabbak mind fibrózisra, és teleangiektáziára, mind pedig a tumor kontrollra vonatkoztatva (13. ábra) (90). Az EORTC vizsgálata bizonyította, hogy 50 Gy külső WBI sugárkezelésen felül, a boost irradiáció a lokális recidívák számát tovább csökkenti (8). Felmerül tehát a kérdés, hogy elegendő-e a megfelelő lokális kontroll, illetve mellékhatás profil eléréséhez az 50 Gy WBI kezelés alapján tervezni az APBI tanulmányokat. A válasz mai ismereteink alapján még nem ismert.

Feltételezik, hogy a normál szöveti reakciókat ábrázoló görbék nem változnak, ameddig a BED egy bizonyos küszöb érték alatt van, a kialakuló késői mellékhatások gyakorisága így egy elméleti „küszöbig” növekvő BED-értékek mellett is változatlan lehet (90). Ebből következik, hogy az APBI protokollokat követően kialakuló késői mellékhatások eltérő gyakoriságának oka, nagy valószínűséggel egyedül a BED-értékekkel nem magyarázható.

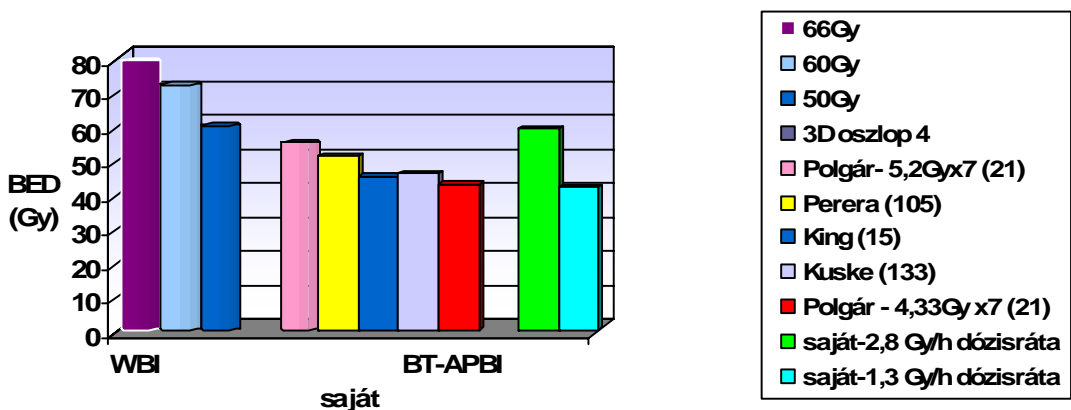
a/ fibrózis:  $\alpha/\beta=2$  Gy



b/ teleangiectázia:  $\alpha/\beta=4$  Gy



c/ tumor control:  $\alpha/\beta=10$  Gy



13. ábra A táblázatokban a WBI BED-értékei hasonlíthatóak össze a BT-APBI protokollok és a saját MDR-APBI BED-értékeivel a/ fibrózisra, b/ teleangiectáziára és c/ a tumor kontrollra számítva.



A 13. ábrán feltüntettem az értekezésemben vizsgált MDR-APBI kezelés számított BED értékeit is. Látható, hogy az általam vizsgált betegcsoport esetén, a késői mellékhatásokra számított BED-értékek csakúgy, mint az LDR/HDR tanulmányok esetén, alacsonyabbak a WBI (elsősorban az 50 Gy-nél magasabb összdózisú) kezelésekhöz képest. Egyedül magasabb dózisiráta (2,8 Gy/h) esetén, a fibrózisra és teleangiektáziára számított BED-értékek magasabbak a 66 Gy összdózisú WBI külső sugárkezelés BED-értékeinél. Saját betegcsoportomnál a késői radiogén toxicitás értékelése során ezért arra számítottam, hogy a korábban, azaz magasabb dózisirátával végzett kezeléseknél részesített betegeken a késői mellékhatások gyakorisága magasabb lesz. A fibrózis, illetve teleangiektázia gyakorisága azonban a várttól eltérően nem volt magasabb ezen betegek esetén. A késői toxicitások éves megoszlása (korábbi magasabb dózisiráta, illetve későbbi alacsonyabb dózisiráta) az alacsonyabb, illetve magasabb grádusú mellékhatásokat mutató betegcsoportnál gyakorlatilag azonos volt. Ebből is az következik, hogy a BED-értékek számítása szükséges és hasznos, ám önmagában nem elegendő egy kezelés várható toxicitási mutatóinak értékeléséhez. A fentiekből következik az a megállapítás, hogy az APBI-kezelések eltérő késői toxicitási gyakoriságában nagy valószínűséggel más tényezők is szerepet játszanak (pl: követési idő eltérő hosszúsága, besugárzott volumen nagysága, az invazivitás kérdése stb.), s ezek figyelembe vétele nélkül nem lehet egy kezelés technika biztonságosságáról nyilatkozni.

#### **6.1.5. Az egyéni sugárérzékenység szerepe**

Értekezésemben vizsgáltam, hogy az egyéni sugárérzékenység milyen szerepet játszott a késői mellékhatások kialakulásában. Irodalmi adatok szerint a betegek kb. 5%-ának az egészséges szövetei fokozottan reagálnak a besugárzásra (42). A megnövekedett sugárérzékenység valószínűleg súlyosabb késői mellékhatásokra vezet. A tanulmányban vizsgált nők közül a két, fokozott egyéni sugárérzékenységet mutató betegnél már az eddigi követés során grade 3 mellékhatások alakultak ki. Ugyanakkor a tüzelést követően észlelt radiogén toxicitás magas arányát (59% grade $\geq$ 3 mellékhatás) a fokozott egyéni sugárérzékenység nem magyarázza, mivel azt sugárbiológiai vizsgálatokkal ki tudtuk zárni.

A tanulmányban részt vevő betegek fibroblasztjainak sugárérzékenység-megoszlása egyezett az átlag-populációjával (15, 42).

#### 6.1.6. <sup>60</sup>Co APBI kezelést követő késői mellékhatások részletes elemzése

Értekezésemben, a vizsgált 70 emlőrákos beteg közül, 12 évvel a sugárkezelést követően 40 beteg van életben (57%), ebből 38-an tumormentesek. A hosszú követési idő lehetővé tette, hogy ezeknél a betegeknél különös hangsúllyal vizsgálhassam a sugárzás okozta mellékhatásokat. A sugárzás okozta késői mellékhatásokat összesen 34 (27 lokálisan daganatmentes és 7, korábban sugársérülés miatt ablációban vagy excisióban részesített) betegen vizsgáltam.

A  $\text{grade} \geq 3$ , illetve  $\text{grade} < 3$  mellékhatás gyakoriságának előfordulásában megfigyelhető különbséget a radioaktív bomlásnak tulajdonítható *eltérő dóziszrátával* nem tudtam magyarázni, mert az éves megoszlás (korábbi magasabb dóziszráta, illetve későbbi alacsonyabb dóziszráta) az alacsonyabb, illetve magasabb grádusú mellékhatásokat mutató betegcsoportnál gyakorlatilag azonos volt.

A grade 4 mellékhatások (sugársérülés miatti téves emlőműtétek) azonban döntően a régebbi kezelési években történt beavatkozások után alakultak ki, ami részben a korai magasabb dóziszrátával, részben a diagnosztika hiányosságai magyarázható.

Az emlő illetve a mellkasfal sugárérzékeny szövetei a bőr, a zsír és a subcutan szövetek (42), s bennük helyezkednek el a sugárkezelés speciális célsejtjei, az endothel-, a simaizom-, és zsírsejtek, valamint a fibroblasztok. Ennek megfelelően a továbbiakban külön tárgyalom a sugárzás indukálta fibrózist, a zsírnekrózist és a teleangiektáziát.

A korábbi tanulmányok szerint az emlő akár LDR-, akár HDR-technikával végzett BT-je után a ***körülírt fibrózis*** a leggyakrabban fellépő mellékhatás (6, 29, 57, 62, 70, 74, 113, 116), a fibrocyták sugárkezelésre adott válaszána egyik megnyilvánulása. Ez a késői sugárreakció az emlőben mind egyedüli, mind boost BT-t követően jelentkezhet.

A besugárzást követően a sugársérülés helyén megnő a növekedési faktorok mennyisége, ami fokozott működésre készíti a túlélő fibrocytákat, s ennek megnyilvánulásaként észlelünk a sugármezőnek megfelelően fibrózist. (2). Ismert hogy a növekedési faktorok

közül a TGF- $\beta$  befolyásolja az extracelluláris mátrix (ECM) képződést és az adhezivitást, a fibroblasztok produkcióján keresztül a megfelelő proteinek (kollagén, fibronektin) és integrinek termelődésének stimulálásával. Ugyanakkor, ezzel párhuzamosan, csökkenti az ECM-degradáló enzimek (pl kollagenáz, heparináz) termelését. A TGF- $\beta$  túlprodukciója tehát fibrózishoz vezet. Intenzív kutatások folynak az irányban, hogy a TGF- $\beta$  útvonal gátlásával hogyan csökkenthető a sugárkezelés indukálta fibrózis (67).

A magasabb grádusú fibrózis előfordulásában a következő tényezők játszanak szerepet: idősebb életkor (13, 100), hosszabb követési idő (13), nagyobb tumorméret a nagyobb besugárzási térfogat révén (13, 71, 93), boost-kezelés előtt telekobalt besugárzás, szemben a gyorsítók fotonsugárzásával (13, 93), magasabb izodózisgörbére normált összdózis (13, 93), magasabb egyszeri frakciódózis (93), alacsonyabb DHI (117), a referenciadózis 100, 150, vagy 200%-ában részesülő nagyobb szöveti térfogat (116, 118), valamint adjuváns kemoterápia alkalmazása (13). A HDR-APBI esetén a grade  $\geq 3$  fibrózis előfordulása lényegesen magasabb - akár 33% is lehet (116) - szemben az LDR-technikánál észlelt 7,8%-os értékkel (29, 57, 60, 112).

Az értekezésemben vizsgált betegcsoportban a grade  $\geq 1$  körülírt emlő-fibrózis 88%-os előfordulási aránya azt jelzi, hogy ez a fibrózis-típus az emlőrák BT-jét elkerülhetetlenül kísérő mellékhatás, még LDR/MDR technika alkalmazása és a CTV-re kiszolgáltatott alacsony (28 Gy) összdózis mellett is. Tanulmányunkban a grade  $\geq 3$  fibrózis magas (35%) előfordulási gyakorisága szinte megegyezik az irodalomban 34 Gy HDR BT-t követően észlelt 33%-kal (116). Esetünkben a magas előfordulási gyakoriság valószínűleg a kobaltforrás viszonylag jelentős dózisirátájával (1,3-2,8 Gy/h), a hosszú követési idővel és a subcutan szöveteket érő magas BED-értékkel magyarázható (10. táblázat).

A sugárkezelés következtében fellépő endarteritis obliterans (91) és/vagy más okok miatt kialakuló zsírnekrozis (17) gyakran kíséri az emlő BT-jét (14, 17, 57, 62, 93, 112, 116, 118), illetve külső sugárkezelését (17, 26, 91, 97). Nagy beteglétszámú tanulmányokban a BT következtében kialakuló zsírnekrozis előfordulási gyakorisága 8% (14), illetve 7% (118) volt átlagosan 26, illetve 24 hónap követési idő után, konvencionális külső sugárkezelést követő 30 Gy LDR  $^{192}\text{Ir}$  boost-technikát alkalmazva (14), illetve a tumorágy 34 Gy egyedüli HDR BT-je után (118). Ezek az adatok azt jelzik, hogy a

fibrózishoz hasonlóan a zsírnekrózis is gyakrabban fordul elő HDR, mint LDR emlő-BT-t követően.

Mivel nincs egységesen használt gradálási rendszer a sugárzás indukálta zsírnekrózis értékeléséhez, ezért eredményeinket nem tudjuk összehasonlítani más szerzők adataival. Wazer és mtsai statisztikai kiértékelést követően leírták, hogy a CTV referenciadózisának 100, 150 vagy 200%-ával besugárzott térfogat növekvő nagysága fontos prognosztikai tényező a sugárzás indukálta zsírnekrózis kialakulásában (118).

A betegeinknél előforduló, gyakori zsírnekrózis (41%) valószínűleg nem a referenciadózis 100%-ával besugárzott nagy CTV-nek tulajdonítható, mivel az csupán 72 cm<sup>3</sup> volt, szemben Wazer és mtsai által közölt 171 cm<sup>3</sup>-vel (118). Így az a következtetés vonható le, hogy a 28 Gy összdózisú, 1,3-2,8 Gy/h dózsrátájú <sup>60</sup>Co BT - a *besugárzott térfogattól függetlenül* - a zsírnekrózis magas előfordulási gyakoriságához vezet. Megjegyzendő, hogy a zsírnekrózis mindig grade $\geq$ 3 fibrózissal és/vagy teleangiektáziával fordult elő.

Turesson és mtsai behatóan foglalkoztak a teleangiektáziával, melyet a 12 MeV elektronterápiát követően a leggyakoribb sugárzás-indukálta késői bőr-mellékhatásnak tartottak (101-105). Bentzen és mtsai a jelenséget foton-irradiációt követően vizsgálták (9, 10). Mindkét szerző leírta, hogy a teleangiektázia gyakorisága a növekvő frakciódózissal és összdózissal párhuzamosan nő, valamint azt, hogy az előfordulási arány összefüggést mutat az egyéni sugárérzékenységgel is. Gyakrabban fordul elő, ha rövidebb a kezelés időtartama és azoknál a betegeknél, akiknél súlyosabbak az akut mellékhatások. Nagy betegpopulációt tanulmányozva a betegek 50%-ánál grade $\geq$ 2 teleangiektázia figyelhető meg 5 éven belül, ha 107 Gy<sub>3</sub> BED-értékű besugárzásban részesülnek (104).

A teleangiektázia előfordulási gyakorisága is magas volt az általam vizsgált betegek között: 85%-uknak grade $\geq$ 2, 41%-uknak pedig grade 3 toxicitása volt. A 28 Gy-vel besugárzott CTV önmagában nem magyarázhatja ezt a magas előfordulási arányt. A jelentős bőrdózis ebben a tekintetben valószínűleg nem számottevő, mivel akut bőrreakciót a kezeléseket követően nem figyeltünk meg. A fokozott egyéni sugárérzékenységet a sugárbiológiai vizsgálatokkal kizártam. A fentiek alapján a gyakori és súlyos teleangiektázia a magas BED-értékkel, a rövid kezelési idővel és a katéterek bőrfelszínhez közeli helyzetével magyarázható.

Emlődaganatos betegek esetén, főleg fiatalabb életkorban, a kezelést követő kozmetikai eredmény az egyik leghangsúlyosabb az életminőséget befolyásoló tényezők közül. Al-Ghazar és mtsai 254 emlőrákos, sugárkezelésben részesített beteget vizsgálva megállapították, hogy a **kozmetikai eredmény** nagyon erős korrelációt mutat a betegek kezeléssel való elégedettségével, a terápiát követően kialakult szorongással, depresszióval, illetve a megváltozott testkép miatt csökkent szexuális aktivitással (1).

Az általánosan elfogadott kozmetikai pontrendszer (43) a sugárkezelés okozta teleangiectáziát, fibrózist és zsírnekrozist leíró rendszerekhez képest már kisebb elváltozásokat is jelez. Az eddig közölt tanulmányokban a kozmetikai eredmény és a sugárkezelés okozta késői mellékhatások hasonlóan viselkedtek (83, 116), szemben a jelen tanulmányunkkal. Ennek egyik lehetséges magyarázata az, hogy a subcutan szövetek károsodása nem mindig látható, és nincs hatással az emlő külső megjelenésére. Sőt, egy enyhe elszíneződéssel járó, de kiterjedt teleangiectázia (grade 3) önmagában alig befolyásolja a kozmetikai eredményt. A tanulmányban 50%-ban előforduló rossz, illetve közepes (grade 3-4) kozmetikai eredmény, mely 59%-os grade $\geq$ 3 sugárkárosodással társult, az előző állítást támasztja alá. Meggyőződésem, hogy az emlő adekvát módon történő sugárkezelését követően kialakuló mellékhatások értékelésénél a kozmetikai eredmény csak másodlagos jelentőségű.

## **6.2. Onkológiai eredményesség**

Az értekezésben vizsgált kezelés a 80-as évek végén történt, amikor az APBI-kezelések a hiányos sugárbiológiai ismeretek miatt még nem a mai paraméterek szerint történtek. Az emlő egyedüli intersticiális BT-jét követően a helyi tünetmentesség rendszerint ellentmondásos (5, 16, 57, 60, 74, 78, 112, 116), de a legtöbb tanulmányban a medián/átlag 18-75 hónap követés után a kiújulás 5% alatt volt (13-14. táblázat). Ez a kiszolgáltatott magas dózison tulajdonítható, és ezek az eredmények összevethetők a WBI által elérhető eredményekkel (70, 113, 116). Mostanáig értekezésemen kívül csupán két olyan tanulmányt közöltek az irodalomban, melyekben a recidíva-gyakoriság 5%-nál magasabb volt (19, 29, jelen tanulmány). A jelentős recidíva-gyakoriságot okozhatta a nem

megfelelő betegszelekció, pl. pozitív (28, 29), közeli (19) vagy ismeretlen (jelen tanulmány) sebészi szél, technikai tényezők, pl. egy síkban történő tűzdelés, mely céltérfogattévesztést eredményezhet (jelen tanulmány) vagy sugárbiológiai problémák, pl. rosszul megválasztott összdózis (19, 24, 28, 29, jelen tanulmány).

Ahogy az Eredményekben ismertettem, a CTV medián  $72\text{-cm}^3$  volt. Irodalmi adatok szerint hasonlóan kicsi besugárzási volumen nem elegendő az optimális daganatkontroll eléréséhez (25). Perera és mtsai 1992 és 1996 között 39 emlőtumoros betegnél végeztek HDR-AL egyedüli BT-s kezelést. A kezelés során a CTV  $9,6\text{-}110\text{ cm}^3$  volt, ami mellett magas volt a lokális recidívák száma (16,2%), és ennek magyarázatát többek között a kis besugárzási térfogattal indokolták (25, 74, 75).

A medián  $72\text{-cm}^3$ -es CTV-re a leadott dózis 28 Gy volt. Ahhoz, hogy mikroszkópikus méretű, tehát  $0,1\text{ cm}$  átmérőjű ( $10^6$  sejt) tumormassza 98-100%-os valószínűséggel kontrollálható legyen az emlőben, 60 Gy összdózisú, hagyományosan frakcionált külső sugárkezelés (99) szükséges. Ez a tumordózis  $72\text{ Gy}_{10}$  BED-nek felel meg (37). Mivel a tanulmány teljes időtartamában a kezelések a tumorra számított  $\text{BED}<59\text{ Gy}_{10}$  volt, ezért nyilvánvaló, hogy a kiszolgáltatott BED nem volt elegendő a megfelelő lokális kontroll biztosításához.

Az emlő egyedüli BT-je a kezelést végző szerzők szerint nem ajánlható a helyi kiújulás szempontjából magas kockázatú tumorok esetében (5, 16, 19, 29, 57, 60, 62, 70, 74, 112, 113, 116). Az általam vizsgált betegeknél egységes szemléletű patológiai vizsgálatok nélkül, 27 különböző sebészeti osztályon történtek a műtétek, ezért az alacsony/magas kockázatú esetek aránya utólag nem határozható meg. A különböző sebészeti osztályok eltérő típusú EM-eket végeztek, a nem kellő számú axillaris nyirokcsomó-eltávolítás nem tette lehetővé a korrekt stádiumbeosztást, s a sebészi szélt sem vizsgálták szisztematikusan. A 7 betegnél kórismézett ILC esetében az egyedüli BT a tünetmentesség biztosítására nyilvánvalóan kevésbé volt alkalmas, hiszen e betegség jellemzően multicentrikus (70, 113). Meg kell említeni néhány besugárzástervezési és -kivitelezési problémát is: a sugárforrásokat egy síkban helyezték be (ami nem elégséges), a CTV kijelölése nem volt megfelelő (klippek nem használtak a műtétek során), nem

számoltak dózis-volumen hisztogramokat (DVH), sem DHI-t, hiányzott a megfelelő minőségbiztosítás stb.

### 6.3. A DNS-repair állandójának jelentősége

Egy sejten belül az ionizációs sugárzás célpontja a kettős láncú DNS, mely sugárhatásra letális, illetve subletális sérüléseket szenved el. A sejt pusztulását alapvetően az határozza meg, hogy milyen hatásokkal képes kijavítani az őt ért sérüléseket. A DNS-repairben szerepet játszó szabályozó enzimek jelentős része az onkogének és tumor-supresszor gének közé tartozik, és ezek általában sérültek a daganatok többségében. Így szerencsés esetben a tumor repair kapacitása lassúbb, mint az egészséges szöveteké, azaz kisebb hatásokkal képes kijavítani a sugárhatásra keletkező hibákat a DNS-ben. Ezt használjuk ki a klinikai gyakorlatban a frakcionált sugárterápia során. Abban az esetben, ha folyamatos besugárzást végzünk (ami végtelen kis számú frakciónak felel meg, végtelen kis frakciódózisokkal) az egyes frakciók között eltelt idő alatt a repair rendszerek csak inkomplett javítást végeznek. A frakciók között eltelt idő ugyanis nem elég ahhoz, hogy a subletális károsodások teljesen kijavítódjanak, így azokból letális károsodások alakulnak ki, s emiatt *a késői mellékhatások száma megemelkedhet*. Ez egy viszonylag leegyszerűsített magyarázat a javító folyamatok modellezésére, de elegendő a klinikai sugárterápia legtöbb aspektusának megértésére.

A normál szövetek sejtjeinek DNS-javító rendszerei valószínűleg két,-vagy több exponenciális komponensű folyamatból tevődnek össze. Ennek ellenére általában az egyszerűség kedvéért mono-exponenciális kinetikával számolnak a legtöbb javító folyamat modellezésekor. Az adott sejtre jellemző repair sebessége az ún. féléletidővel ( $T_{1/2}$ ) jellemezhető. Ez az érték relatíve nagy biztonsággal mérhető állatkísérletes rendszerekben (53). A humán adatok ennél lényegesen kevesebb számban állnak rendelkezésre. A legtöbb sejt javító rendszereinek féléletideje 0,5-4 óra közé tehető (53). Így érthető, hogy amíg a külső sugárkezelés esetén, ahol a frakciók között eltelt idő 24 óra, általában a subletális

sérülések teljesen kijavíthatóknak, addig a BT-s kezelések egy részénél (folyamatos LDR és MDR besugárzás) az incomplet repair miatt további sejtpusztulással kell számolni.

A leadható összdózist és a dózisiráta befolyását a repair mechanizmusok ideje jelentősen befolyásolja. Adott dózisteljesítmény esetén, ha a repair ideje lassú, akkor a leadható összdózis kevesebb, ha viszont gyors a javító enzimerendszer, akkor nagyobb összdózist lehet leadni a besugárzás során.

Ennek megfelelően alacsony dózisteljesítményű brachytherápiás kezelések esetén a BED-számítása eltér a frakcionált teleterápia esetén használatos képlettől, mivel figyelembe veszi az adott sejt repair kapacitását is (23). Az incomplet repair modellt először Oliver írta le, majd Thames dolgozta tovább 1985-ben (98).

A mono-exponenciális javító rendszerek repair kapacitása ( $\mu$ ) és a féleletidő ( $T_{1/2}$ ) közötti kapcsolatot a következő egyenlet írja le:

$$\mu = \frac{0.683}{T_{1/2}}$$

Értekezésemben a fibrózis-gyakoriság alapján sikerült meghatározni a sugársérült DNS kijavításának állandóját. A repair kapacitás értéke  $0.47 \text{ h}^{-1}$ -nek adódott, mely megfelelt az irodalomban korábban feltételezett eredménynek. Ez eddig még csak állatkísérletes rendszerekben sikerült, klinikai sugárterápiás vizsgálatok eredményei alapján ez az első human adat az irodalomban.

#### **6.4. A képalkotó diagnosztika szerepe a késői mellékhatások értékelésében**

Az emlődaganatos betegek első képalkotó vizsgálata a kétoldali, kétirányú *röntgen-mammográfia*, melynek segítségével nyert információt az UH vizsgálat értékes adatokkal egészítheti ki. Mindkét módszer biopszia vezérlésére is alkalmas, ha malignitás megítélésére van szükség. Valamennyi vizsgált betegünk esetén mammográfia és emlő UH is történt. Azoknál, akiknél a tűzdelte területen csomót tapintottam, és annak dignitását a



fenti két vizsgálat sem tudta eldönteni, további képalkotó vizsgálatok elvégzése vált szükségessé.

A röntgen-mammográfián észlelt bizonytalan eredetű vagy nem ábrázolódó elváltozások, valamint a multifokális emlőtumorok kimutatásában a dinamikus MRI hasznos diagnosztikai módszer. Különösen denz emlők esetén, sugárkezelést követően az MRI megbízhatóbb eredményt ad a hagyományos emlő UH és mammográfiás vizsgálatokhoz képest. Kerslake és mtsai 105, konzervatív emlőműtéten és posztoperatív sugárkezelésben részesített betegnél az irradiációt követően 1-2 évvel a reziduális daganat és/vagy lokális recidíva jelenlétét vizsgálták dinamikus MRI, illetve hagyományos rtg mammográfia segítségével. Azt találták, hogy a klinikailag releváns, fenti laesiók kb. 29%-a mammográfiával nem, csak dinamikus MRI vizsgálattal volt kimutatható és 342 nappal később megismételve a vizsgálatot, ugyanezt az eredményt kapták (55). Az MRI fontos szerepet játszik a heg-, és tumorszövet elkülönítésében. A dinamikus vizsgálat során a gadolinium beadása utáni kontrasztanyag-halmozáson, vagyis a jelintenzitás-változáson alapul a kiértékelés, melynek segítségével hasonlítják össze a natív és a posztkontrasztos képeket. A sugárkezelést követően legalább 12-18 hónapot várni kell ahhoz, hogy az MRI vizsgálat eredménye biztonságosan értékelhető legyen, hiszen irradiációt követően az emlő hosszú ideig fokozott, esetleg gócosan fokozott halmozást mutat, ami daganatot utánozhat.

Az anatómia képalkotó módszerek hátrányai, hogy sokszor a laesiók malignus, vagy benignus természetét nem képesek eldönteni, kis tumoros fókuszokat nem képesek felismerni és a terápia utáni reziduumokat differenciálni, mert posztoperatív vagy besugárzást követő morfológiai változások félrevezethetőek lehetnek. Ha strukturális leképezéssel (UH, MRI) bizonytalan vagy negatív a kép, abban az esetben MIBI-SPECT-vizsgálat végezhető. A daganat méretével (kb. 1 cm alatt) a módszer érzékenysége azonban jelentősen csökken.

Abban az esetben, ha továbbra sincs negatív eredmény, PET-vizsgálat kérhető. Magyarországon a jelenlegi szabályok szerint PET vizsgálat emlőmegbetegedés esetén csak a hagyományos képalkotó diagnosztika eredményességét követően indikálható. A PET-technika érzékenysége rendkívül nagy, kis kiterjedésű, de fokozott anyagcseréjű

tumorszövetek pontos kimutatására is alkalmas, ezért jól használható sugárkezelést követően a hegszövet és a daganatkiújulás differenciál diagnosztikájában.

A lokális recidíva és a sugárkezelés okozta késői mellékhatások elkülönítése tehát számos vizsgálatot és költséges képalkotó eljárásokat igényel. Az APBI-kezelésben részesített betegek ellenőrzése során, a tüzdelt területen tapintható elváltozás természetének tisztázására a képalkotó eljárások ismétlése nem volt megfelelő hatékonyságú. A rendszeres mammográfiás és UH-vizsgálatok ellenére betegeinknél számos aspirációs citológia és core biopsia történt a 12 éves követési idő alatt. Mivel még ez utóbbi eredménye is kétséges volt az esetek egy részében, ezért dinamikus MRI (72, 109, 115), MIBI-szcintigráfia (1, 12, 22, 47, 48, 73, 119) vagy PET-vizsgálat (12, 48, 119) vált szükségessé a tapintható rezisztencia dignitásának tisztázására. A kivizsgálás során FDG és a [<sup>11</sup>C] metionin nyomjelző anyag használata is megtörtént, mivel az FDG tévesen pozitív eredményt adhat a hegszövetben, és a metioninnal végzett vizsgálat specifikusabb.

A tüzdelt területen tapintható csomó következtében, a betegség relaptálódása miatt kialakuló szorongás rontja a betegek életminőségét. S bár a gyakorlatilag élethosszig tartó, folyamatos diagnosztikai vizsgálatok is fokozzák a beteg félelmét, mégis a korai diagnózis reménye kárpótolhatja a beteget az elszenvedett kényelmetlenségeikért. A hosszú klinikai követés alatt szükségessé váló számos onkológiai vizsgálatnak és szövettani mintavételnek tulajdoníthatóan az egyedüli BT-vel kezelt betegekre fordított idő-, és költségigény valószínűleg meghaladja a külső sugárkezeléssel kezelt betegek követéséhez szükséges időt és költséget.

## **6.5. Költség-hatékonyság**

Az APBI kezelések előnyének tartják, hogy a késői mellékhatások egyes formáit csökkentheti (pl. a teljes emlő külső besugárzását követő, főleg a szívvel kapcsolatos mellékhatásokat) (113). A rövid kezelési idő előnyösebb lehet, mert az aktív dolgozók rövidebb ideig esnek ki a munkából (113). Előnyként szokták még említeni, hogy a rövidebb kezelési idő miatt elkerülhető a korai szisztémás kezelés halasztása. Ezzel az

előnyel azonban viszonylag kisszámú betegnél kell számolni, hiszen az összes emlődaganatos beteg közül csak egy szűk indikációs kör esetén jön szóba az APBI, s ezek közül is viszonylag kevés betegnél indokolt az adjuváns kemoterápia.

Az intersticiális APBI-nek hátrányai is vannak. Az invazív beavatkozást altatásban kell végezni, annak lehetséges mellékhatásait felvállalva. Sok beteg nem örül az újabb invazív beavatkozásnak, főleg, ha megfelelően tájékoztatják a BT lehetséges korai és késői mellékhatásairól és az egyéb kezelési alternatívákról. A beavatkozás drága (jól képzett személyzetet igényel) és időigényes. A mellékhatások (különösen a gyakran kialakuló tapintható csomó) további nehézségekhez és komplikációkhoz vezetnek. Az elváltozás természetének tisztázása (a lokális recidíva és a sugárkezelés okozta késői mellékhatások elkülönítése) számos vizsgálatot és költséges képalkotó eljárásokat igényel. Jelentős probléma a tapintható csomó, mely lokalizált fibrózis, zsírnekrozis mellett carcinomát is rejthet. Az elkülönítő kórisme során a helytelenül levont következtetés felesleges ablációhoz/excisióhoz vezethet (ennek gyakorisága anyagomban 7/70 volt) vagy késleltetheti a szükséges beavatkozást (a tumor miatti ablációt).

## 7. KÖVETKEZTETÉSEK

**1.1** A késői mellékhatások gyakorisága az értekezésemben vizsgált betegcsoport esetén volt a legmagasabb, ami nemzetközi összehasonlításban is kiemelkedő. Megállapítottam, hogy ezt a magas arányt (59% grade  $\geq 3$  mellékhatás) a hosszú (144 hónap) *követési idő* magyarázza. A mellékhatások kialakulásának dinamikáját nem állt módomban vizsgálni, ezért a vizsgált populációban a kialakult késői toxicitások progresszivitását csak feltételezem, mások eredményeiből kiindulva.

**1.2** A radioaktív bomlásnak tulajdonítható *eltérő dózistrátával* nem magyarázható a különbség a grade  $\geq 3$ , illetve grade  $< 3$  mellékhatással bíró betegek között. Az éves megoszlás (korábbi magasabb dózistráta, illetve későbbi alacsonyabb dózistráta) az alacsonyabb, illetve magasabb grádusú mellékhatásokat mutató betegcsoportnál gyakorlatilag azonos volt.

A grade 4 mellékhatások (sugársérülés miatti téves emlőműtétek) azonban döntően a régebbi kezelési években történt beavatkozások után alakultak ki, ami valószínűleg a korai magasabb dózistrátával és a diagnosztika hiányosságaival magyarázható.

**1.3** A 28 Gy összdózisú, 1,3-2,8 Gy/h dózistrátájú  $^{60}\text{Co}$  BT - a *besugárzott térfogattól függetlenül* - a zsírnekrózis magas előfordulási gyakoriságához vezet. A CTV nagysága nem befolyásolta a mellékhatásokat, ugyanis átlagértéke közel azonos volt (72, illetve 71  $\text{cm}^3$ ) azoknál a betegeknél, akiknél grade  $\geq 3$ , illetve akiknél grade  $< 3$  mellékhatás jelentkezett. Megjegyzendő, hogy a zsírnekrózis mindig grade  $\geq 3$  fibrózissal és/vagy teleangiektáziával fordult elő.

**1.4** Összehasonlítva a standard WBI-kezelésekkel a legtöbb APBI-kezelés (beleértve saját kezelésünket is) *BED*-értékei alacsonyabbak mind fibrózisra és teleangiektáziára, mind pedig a tumorkontrollra vonatkoztatva. Ebből az következik, hogy az egyes tanulmányokat

kísérő eltérő toxicitási gyakoriság, illetve a saját anyagunkban talált kifejezetten magas grade  $\geq 3$  késői sugárkárosodás oka, nagy valószínűséggel egyedül a BED-értékekkel nem magyarázható.

**1.5** A fokozott *egyéni sugárérzékenységet*, mint másik lehetséges magyarázatot, a sugárbiológiai vizsgálatokkal ki tudtuk zárni, ugyanis a tanulmányban részt vevő betegek fibroblasztjainak sugárérzékenység-megoszlása egyezett az átlag-populációjával (44, 50). A megnövekedett sugárérzékenység azonban valószínűleg súlyosabb késői mellékhatásokra vezet, hiszen a két, fokozott egyéni sugárérzékenységet mutató betegnél már az eddigi követés során grade 3 mellékhatások alakultak ki.

**2.** A vizsgált  $^{60}\text{Co}$  APBI során a medián 72-cm<sup>3</sup>-es CTV-re a leadott dózis 28 Gy volt. A besugárzott céltérfogat és a kiszolgáltatott dózis nem elegendő az optimális daganatkontroll eléréséhez, mely a nemzetközi gyakorlat szerint 5 % alatt elfogadható. Az értekezésemben vizsgált betegpopuláció esetén, 144 hónappal a kezelést követően a lokális kiújulás 24% volt. Ennek magyarázataként feltételezhető -a fentiekén kívül- a nem megfelelő betegszelekció és az egy síkban való tüzelés következtében előforduló céltérfogattévesztés.

**3.** A fibrózis-gyakoriság alapján sikerült meghatározni a sugársérült DNS kijavításának állandóját, melynek értéke  $0.47 \text{ h}^{-1}$ -nek adódott, ami megfelel az irodalomban korábban feltételezett eredménynek.

**4.** APBI kezelést követően a lokális recidívák, és a sugárkezelés okozta késői mellékhatások elkülönítése érdekében számos képalkotó vizsgálat történt, melyek azonban a tüzdelt területen tapintható elváltozások dignitásának eldöntésére nem voltak kellően hatékonyak. A követés során emiatt további vizsgálatok (aspirációs cytológia, core biopszia) elvégzésére került sor, 7 betegnél pedig a sugársérülés miatt (tumormentesen) ablatio, illetve excisió vált szükségessé. Megállapítható, hogy az élethosszig tartó számos

onkológiai vizsgálat rontja a betegek életminőségét, akkor is, ha a korai diagnózis reménye enyhíti a relaptalódás miatti szorongást.

**5.** A BT személyi és tárgyi feltételeire, a követés során alkalmazott vizsgálatok költségeire, a betegnek okozott kellemetlenségekre, valamint a súlyos késői mellékhatásokra tekintettel, az emlő sugárkezelésében az egyedüli BT-t szerepe továbbra is vizsgálat tárgyát képezi. Csak nagyszámú, randomizált vizsgálat eredményére támaszkodva állapítható meg egy új kezelési eljárásról, hogy eredményes és biztonságos.

## 8. Összefoglalás

Az emlőmegtartó műtéten átesett betegeknél a tumorágy egyedüli brachyterápiájának a szerepe messze nem egységes. 70, I-II. stádiumú emlőrák miatt korábban posztoperatív  $^{60}\text{Co}$  MDR-APBI-ben részesült nőbetegen kialakult radiogén sérülések és a kozmetikai eredmények vizsgálatát tűztem ki célul. A brachyterápia során a források felszínétől 5 mm-re leadott dózis a 10-22 óráig tartó kezelés alatt 50 Gy volt. A tumorágy körül 10 mm-es biztonsági zónát feltételezve a CTV medián  $72\text{ cm}^3$  volt, melyre a leadott referenciadózis 28 Gy-nek bizonyult. A bőr és a subcutan szövetek radiogén sérülésének becslésére az RTOG által javasolt és saját beosztást használtam. Az egyéni sugárérzékenységnek a sugárzás által előidézett mellékhatásokban játszott szerepét a betegek bőréből képzett fibroblast-tenyészetek klonogén assay módszerrel határoztam meg. Eredményeim szerint a követési idő végén az utánvizsgálatban 34 beteg vehetett részt: 27 daganatmentes és 7 korábban sugársérülés miatt (tumormentesen) újabb emlőműtéten átesett beteg. A követési idő végére 97%-uknak grade  $\geq 2$  és 59%-uknak grade  $\geq 3$  sugárzás okozta sugársérülése alakult ki. A betegek 41%-nál grade 3 teleangiectasiát tapasztaltam. 88%-uknál jelentkezett a lokalizált fibrosis valamilyen fokozata, s ez 35%-ban grade  $\geq 3$ -nak bizonyult. A betegek 41%-ánál mutatkozott zsírnekrózis, melyet gyakran kísért grade  $\geq 3$  fibrosis és/vagy teleangiectasia. A kozmetikai eredmény 50%-ban rossz volt. A fibroblastok fokozott sugárérzékenységét 8% betegnél észleltem, mely egyezik az átlagpopulációra jellemző adatokkal. Az irodalomban előforduló más fibrosis-gyakoriság alapján, a fibroblastokban a sugársérült DNS-repair állandóját  $0,47\text{ h}^{-1}$ -nak találtam. Vizsgálatom eredményei megmutatták, hogy a  $^{60}\text{Co}$  MDR-APBI kis CTV (medián  $72\text{ cm}^3$ ), és alacsony összdózis (28 Gy) esetén is jelentős százalékban (59%) társult grade  $\geq 3$  sugársérüléssel és nagy arányban (50%) idézett elő rossz kozmetikai eredményt a 12 éves követési idő végére. Bár az aránylag magas dózisteljesítmény (1,3-2,8 Gy/óra), a rövid kezelési idő (10-22 óra) és a lehetséges céltérfogattévesztés (bőrhöz közeli applikátor-elhelyezés) is szerepet játszhatott a radiogén mellékhatások kialakulásában, a kialakult sugársérülések jelentős részben a BT-nek a normális szövetekre gyakorolt, sugárbiológiai szempontból kedvezőtlen hatásának tulajdoníthatók.

## 9. Summary

In patients who have undergone breast-conserving surgery, the role of sole brachytherapy of the tumor bed is currently not unambiguous. My aim was to investigate the radiation-induced toxicity and cosmesis in a total of 70 women diagnosed with stage I or II breast carcinoma who had previously participated in postoperative  $^{60}\text{Co}$  MDR-APBI. Throughout the BT, the 50 Gy dose delivered at 5 mm from the surface of the source was administered during 10-22 h-long treatment. Assumption of a 10-mm safety margin surrounding the tumor bed resulted in a 72-cm<sup>3</sup> median CTV irradiated with a reference dose of 28 Gy. In the assessment of the skin and subcutaneous toxicity, the RTOG and my own late radiation morbidity scoring system were applied. The radiosensitivity of the cultured fibroblasts was determined by clonogenic assay to check whether individual radiosensitivity played a role in the development and course of the radiation-induced side-effects. The results revealed a population of 34 subjects at the end of the follow-up study: 27 patients with tumor-free breasts and 7 with breasts erroneously (tumor-free) ablated/excised for misinterpreted radiation-induced sequelae. A total of 97% of the cohort had grade $\geq$ 2, and 59% had grade $\geq$ 3 radiation-induced toxicity. Grade 3 telangiectasis was observed 41%, 88% had localized fibrosis of some grade, and 35% had grade $\geq$ 3 fibrosis. 41% of the cohort displayed fat necrosis, which was often accompanied by grade $\geq$ 3 fibrosis and/or telangiectasis. The cosmetic results were poor in 50%. The radiosensitivity of the fibroblasts was increased in 8% of the patients, in agreement with data published for the general population. Comparisons our fibrosis prevalence data with those of others allowed an estimate of 0.47 h<sup>-1</sup> for the rate of recovery from DNA damage in the fibroblasts. The results of my investigation allow the conclusion that  $^{60}\text{Co}$  MDR-APBI with a limited CTV (median 72 cm<sup>3</sup>) and a low total dose (28 Gy) is associated with a high rate (59%) of grade $\geq$ 3 radiation-induced toxicity and a high rate (50%) of poor cosmetic outcome at the end of the 12-year follow-up. Although the relatively high BT dose rate (1.3-2.8 Gyh<sup>-1</sup>) applied during the short overall treatment time (10-22 h) and a possible geographic miss (close to skin implantation) may have contributed to the development of these sequelae, the



radiobiologically unfavorable effects of BT on normal tissues are also likely to have contributed to the observed toxicities.

## 10. Irodalomjegyzék

1. Aguilar J, Andres B, Nicolas F, Muelas M, Perez-Flores D, Aguayo JL: Value of  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI scintimammography in women with impalpable breast lesions seen on mammography. *Eur J Surg* 2001; 167: 344-346.
2. Archambeau JO, Pezner R, Wasserman T.: Pathophysiology of irradiated skin and breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995, 31: 1171-1185.
3. Arriagada R, Le M, Guinebretiere J, Dunant A, Rochard F, Tursz T.: Late local recurrence in a randomized trial comparing conservative treatment with total mastectomy in early breast cancer patients. *Ann oncol* 2003;14:1617.
4. Arthur DW, Koo D, Zwicker RD, Tong S, Bear HD, Kaplan BJ, Kavanagh BD, Warwicke LA, Holdford D, Amir C, Archer KJ, Schmidt-Ullrich RK.: Partial breast brachytherapy after lumpectomy: low-dose-rate and high-dose-rate experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56(3):681-9.
5. Baglan KL, Martinez AA, Frazier RC, Kini VR, Kestin LL, Chen PY, Edmundson G, Mele E, Jaffray D, Vicini FA.: The use of high-dose-rate brachytherapy alone after lumpectomy in patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1003-1011.
6. Baglan KL, Sharpe MB, Jaffray D, Frazier RC, Fayad J, Kestin LL, Remouchamps V, Martinez AA, Wong J, Vicini FA. : Accelerated partial breast irradiation using 3D conformal radiation therapy (3D CRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:302-311.

7. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, Fourquet A, Borger J, Jager J, Hoogenraad W, Collette L, Pierart M; European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Breast Cancer Groups. : Recurrence rate after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001;345 (19), 1378-1387.
8. Baum M, Vaidya JS, Mitra I.: Multicentricity and recurrence of breast cancer. *Lancet*, 1997; 349: 208.
9. Bentzen SM, Overgaard M.: Relationship between early and late normal-tissue injury after postmastectomy radiotherapy. *Radiother Oncol* 1991;20:159-165.
10. Bentzen SM, Thames HD, Overgaard M.: Latent-time estimation for late cutaneous and subcutaneous radiation reactions in a single-follow-up clinical study. *Radiother Oncol* 1989;15:267-274.
11. Blichert-Toft M, Rose C, Anderson JA, Overgaard M, Axelsson CK, Andersen KW, Mouridsen HT. : Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: Six years of life table analysis. *J Natl Cancer Inst* 1992;11:19-26.
12. Bombardieri E, Crippa F, Baio SM, Peeters BA, Greco M, Pauwels EK.: Nuclear medicine advances in breast cancer imaging. *Tumori* 2001;87:277-287.
13. Borger JH, Kemperman H, Smitt HS, Hart A, van Dongen J, Lebesque J, Bartelink H. : Dose and volume effects on fibrosis after breast conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:1073-1081.

14. Boyages J, Bilous M, Barraclough B, Langlands AO: Fat necrosis of the breast following lumpectomy and radiation therapy for early breast cancer. *Radiother Oncol* 1988;13:69-74.
15. Busch D.: Genetic susceptibility to radiation and chemotherapy injury: diagnosis and management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:997-1002.
16. Cionini L, Pacini P, Marzano S, et al: Exclusive brachytherapy after conservative surgery in cancer of the breast. *Lyon Chir* 1993;89:128.(abstract)
17. Clarke D, Curtis JL, Martinez A, Fajardo L, Goffinet D.I: Fat necrosis of the breast simulating recurrent carcinoma after primary radiotherapy in the management of early stage breast carcinoma. *Cancer* 1983;52:442-445.
18. Clarke D, Martinez A, Cox RS.: Analysis of cosmetic results and complications in patients with stage I and II breast cancer treated by biopsy and irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:1807-1813.
19. Clarke D, Vicini F, Jacobs H,: High dose rate brachytherapy for breast cancer. In: High dose rate brachytherapy: a textbook. Ed. Armonk NS. New York: Futura Publishing, 1994;321-329.
20. Clark R, McCulloch P, Levine M, Lipa M, Wilkinson RH, Mahoney LJ, Basrur VR, Nair BD, McDermot RS, Wong CS: Randomized clinical trial to assess the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84(9):683.
21. Clark RM, Whelan T, Levine M, Roberts R, Willan A, McCulloch P, Lipa M, Wilkinson RH, Mahoney LJ: Randomized clinical trial of breast irradiation following

lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1659-1664.

22. Cutrone JA, Khalkhali I, Yospur LS, Diggles L, Weinberg I, Pong EM, Tolmos J, Vargas MP, Vargas HI: Tc-99m sestamibi scintimammography for the evaluation of breast masses in patients with radiographically dense breasts. *Breast J* 1999;5:383-388.

23. Dale RG.: The application of the linear–quadratic dose-effect equation to fractionated and protracted radiotherapy. *Brit J Radiol* 1985;58:515-528.

24. Dale RG, Jones B, Price P.: Comments on inadequacy of iridium implant as sole radiation treatment for operable breast cancer. Fentiman et al. *Eur J Cancer* 1996, 32A 608-611. *Eur J Cancer* 1997;33:1707-1708.

25. Dirbas F.M, Jeffrey S.S, Goffinet D.R: The evaluation of accelerated, partial breast irradiation as a potential treatment option for women with newly diagnosed breast cancer considering breast conservation. *Cancer Bioth. and Radioph.* 2004; 19:673-705.

26. El-Deeb NA.: Fat necrosis of the breast: an unusual complication of lumpectomy and radiotherapy in the breast cancer. Review of literature and report of four new cases. *Eur J Surg Oncol* 1990;16:248-250.

27. Ewing J.: Early experience in radiation therapy. *Amer. J. Roentg.*1934;31:153-63.

28. Fentiman IS, Deshmane V, Tong D, Winter J, Mayles H, Chaudary MA: Caesium<sup>137</sup> implant as sole radiation therapy for operable breast cancer: a phase II trial *Radiotherapy and Oncology* 2004; 71:281-285.

29. Fentiman IS, Poole C, Tong D, et al: Inadequacy of iridium implant as sole radiation treatment for operable breast cancer. *Eur J Cancer* 1996;32A:608-611.

30. Fentiman IS, Poole C, Tong D, Winter PJ, Gregory WM, Mayles HM, Turner P, Chaudary MA, Rubens RD: Iridium implant treatment without external radiotherapy for operable breast cancer: a pilot study. *Eur J Cancer* 1991;27:447-450.
31. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N.: Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1233.
32. Fischer B, Bauer M, Margolese R: B Fisher, M Bauer, R Margolese, R Poisson, Y Pilch, C Redmond, E Fisher, N Wolmark, M Deutsch, E Montague: Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N. Engl J Med* 1981;305:6
33. Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, Wickerham DL, Mamounas EP, Fisher ER, Margolese RG, Nesbitt L, Paik S, Pisansky TM, Wolmark N; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project.: Tamoxifen, radiation therapy or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol* 2002;20:4141-4149.
34. Fisher ER, Anderson S, Redmond C, Fisher B: Ipsilateral breast tumor recurrence and survival following lumpectomy and irradiation: pathological findings from NSABP Protocol B-06. *Semin Surg Oncol* 1992; 8:161-166.
35. Formenti SC, Rosenstein B, Skinner KA, József G: T1 stage breast cancer: Adjuvant conformal hypofractionated radiation therapy to tumor bed in selected postmenopausal breast cancer patients - Pilot feasibility study. *Radiology* 2002; 222:171-178.

36. Forrest A, Stewart H, Everington D, Prescott RJ, McArdle CS, Harnett AN, Smith DC, George WD.: Randomized controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. *Lancet* 1996; 348:708-713.
37. Fowler JF.: The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Brit J Radiol* 1989;62:679-694.
38. Freshney RI.: *Culture of animal cells: a manual of basic techniques*. AR Liss Inc, New York 1987; 113-115.
39. Gage I, Recht A, Gelman R, Nixon AJ, Silver B, Bornstein BA, Harris JR: Long-term outcome following breast conserving surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:245-251.
40. Goldberg H, Prosnitz RG, Olson JA, Marks, LB: Definition of postlumpectomy tumor bed for radiotherapy boost field planning: CT versus surgical clips. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:209-213.
41. Habibollahi F, Mayles HMO, Mayles WPM, Winter PJ, Tong D, Fentiman IS, Chaudary MA, Hayward JL. et al: Assessment of skin dose and its relation to cosmesis in the conservative treatment of early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:291-296.
42. Hall EJ.: *Radiobiology for the radiologists*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Williams and Wilkins, 2000.
43. Harris JR, Levene MB, Svensson G, et al: Analysis of cosmetic results following primary radiotherapy for stages I and II carcinomas of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:257-261

44. Holland R, Veling SHJ, Mravunac M, Hendriks JH: Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. *Cancer* 1985;56:979-990.
45. Holli K, Saaristo R, Isola J, Joensuu H, Hakama M: Lumpectomy with or without postoperative radiotherapy for breast cancer with favorable prognostic features: Results of a randomized study. *Br J. Cancer* 2001;84:164.
46. ICRU Report 58: Dose and Volume specification for Interstitial therapy, ICRU, Bethesda, Maryland, USA,1997.
47. Imbriaco M, Del Vecchio S, Riccardi A, Pace L, Di Salle F, Di Gennaro F, Salvatore M, Sodano A.: Scintimammography with <sup>99m</sup>Tc-MIBI versus dynamic MRI for non-invasive characterization of breast masses. *Eur J Nucl Med* 2001;28:56-63.
48. Jochelson M: Breast cancer imaging: the future. *Semin Oncol* 2001;28:221-228.
49. Johansson S, Lofroth PO, Denekamp J.: Left sided vocal cord paralysis: a newly recognized late complication of mediastinal irradiation. *Radiother Oncol* 2001;58:287-294.
50. Johansson S, Svensson H, Denekamp J.: Dose response and latency for radiation-induced fibrosis, edema, and neuropathy in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1207-1219.
51. Johansson S, Svensson H, Denekamp J.: Timescale of evolution of the late radiation injury after postoperative radiotherapy of breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:745-750.



52. Johansson S, Svensson H, Larsson LG, Denekamp J: Brachial plexopathy after postoperative radiotherapy of breast cancer patients – a long-term follow-up. *Acta Oncol* 2000;39:373-382.
53. Joiner MC, van der Kogel AJ.: The linear-quadratic approach to fractionation and calculation of isoeffect relationships. In: Steel GG (ed) *Basic clinical radiobiology*, 2<sup>nd</sup> ed, Arnold, London-New York-Sydney-Auckland, 1997;106-122.
54. Józán P.: Rákepidemiológiai viszonyok Magyarországon. *Magyar Tudomány*, 2005;8 931.
55. Kerslake RW, Carleton PJ, Fox NJ, Imrie MJ, Cook AM, Read JR, Bowsley SJ, Buckley DL, Horsman A: Dynamic gradient-echo and fat-suppressed spin-echo contrast-enhanced MRI of the breast. *Clinical Radiology* 1995;50: 440-54.
56. Keynes G.: The radium treatment of primary carcinoma of the breast. *Acta Radiol.* 1929;10:393–402.
57. King TA, Bolton JS, Kuske RR, Fuhrman GM, Scroggins TG, Jiang XZ: Long-term results of wide-field brachytherapy as the sole method of radiation therapy after segmental mastectomy for T<sub>is,1,2</sub> breast cancer. *Am J Surg* 2000;180:299-304.
58. Kisfaludy P.: A mellrák sugárkezelése. *Orvosi hetilap* 1932; 123-130.
59. Kogel A.: Radiobiology of normal tissues. In.:*Basic Clinical Radiobiology*, Ed.Steel GG,1993;99-107.
60. Krishnan L, Jewell WR, Tawfik OW, Krishnan EC: Breast conservation therapy with tumor bed irradiation alone in a selected group of patients with stage I breast cancer. *Breast J* 2001;7:91-96.

61. Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Spitalier JM.: Local recurrence after breast conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course and prognosis. *Cancer*, 1989, 63: 1912-17.
62. Kuske RR, Bolton JS, McKinnon WMP, Zakris E, Wilenzick R: 5-year results of a prospective phase II trial of wide-volume brachytherapy as the sole method of breast irradiation in T<sub>is</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, N<sub>0-1</sub> breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42 (Suppl 1): 181. (abstract)
63. Kuske RR, Winter K.: A phase II trial of brachytherapy alone following lumpectomy for stage I or II breast cancer: Initial outcomes of RTOG 9517. *JCO* 2004; 23:18.
64. Lawenda BD, Taghian AG, Kachnic LA, Hamdi H, Smith BL, Gadd MA, Mauceri T, Powell SN.: Dose-volume analysis of radiotherapy for T1N0 invasive breast cancer treated by local excision and partial breast irradiation by low-dose-rate interstitial implant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56(3):671-80.
65. Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, Lindgren A, Tabar L, Nordgren H, Adami HO: 10-year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1999; 17:2326-2333.
66. Lövey K, Nemeskéri Cs, Mayer Á: Szervmegtartó műtétben részesült emlőtumoros beteganyagunk lokálrecidíva analízise. *Magyar Onkol* 1994; 38:179-183.
67. Martin M, Lefaix J, Delanian S.: TGF-beta1 and radiation fibrosis: a master switch and a specific therapeutic target? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47(2):277-90.

68. McPherson K, Steel CM, Dixon JM,: ABC of breast diseases. Breast cancer - epidemiology, risk factors, and genetics. *Brit Med J* 1994; 309:1003-6.
69. McRae D, Rodgers J, Dritschilo A.: Dose-volume and complication in interstitial implants for breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:525-529.
70. Nag S, Kuske RR, Vicini FA. Arthur DW, Zwicker RD: Brachytherapy in the treatment of breast cancer. *Oncology (Hunting)* 2001;15:195-20 7.
71. Olivotto IA, Rose MA, Osteen RT, Love S, Cady B, Silver B, Recht A, Harris JR: Late cosmetic outcome after conservative surgery and radiotherapy: analysis of causes of cosmetic failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:747-753.
72. Padhani AR, Yarnold JR, Regan J, Husband JE: Magnetic resonance imaging of induration in the irradiated breast. *Radiother Oncol*, 2002;64:157-162.
73. Papantoniou V, Christodoulidou J, Papadaki E, Valotassiou V, Stipsanelli A, Louvrou A, Lazaris D, Sotiropoulou M, Pampouras G, Keramopoulos A, Michalas S, Zerva C.: <sup>99m</sup>Tc-(V)DMSA scintimammography in the assessment of breast lesions: comparative study with <sup>99m</sup>Tc-MIBI. *Eur J Nucl Med* 2001; 28:923-928.
74. Perera F, Engel J, Holliday R, Scott L, Girotti M, Girvan D, Chisela F, Venkatesan V: Local resection and brachytherapy confined to the lumpectomy site for early breast cancer: a pilot study. *J Surg Oncol* 1997;65:263-268.
75. Perera F, Yu E, Engel J, Holliday R, Scott L, Chisela F, Venkatesan VI: Patterns of breast recurrence in a pilot study of brachytherapy confined to the lumpectomy site for early breast cancer with six yerars' minimum follow up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57(5):1239-46.

76. Pierquin B, Dutreix A, Paine CH, Chassagne D, Marinello G, Ash D: The Paris system in interstitial radiation therapy. *Acta Radiol Oncol* 1978; 17:33-48.
77. Poggi M, Danforth D, Sciuto L, Smith SL, Steinberg SM, Liewehr DJ, Menard C, Lippman ME, Lichter AS, Altemus RM: Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: The National Cancer Institute Randomized Trial. *Cancer* 2003; 98:697.
78. Polgár C, Sulyok Z, Fodor J, Orosz Z, Major T, Takacsi-Nagy Z, Mangel LC, Somogyi A, Kasler M, Nemeth G: Sole brachytherapy of the tumor bed after conservative surgery for T1 breast cancer: five-year results of a phase I-II study and initial findings of a randomized phase III trial. *J Surg Oncol* 2002; 80:121-128.
79. Polgár I.: Besugárzástervezés a brachyterápiában. Kandidátusi értekezés, 1994.
80. Poretti GG, Ionesco-Farca F, Veraguth P.: Computer-assisted estimation of the dose distribution in intracavitary radiation therapy. *Strahlentherapie* 1978; 154:768-775.
81. Ray GR, Fish VJ.: Biopsy and definitive radiation therapy in stage I and II adenocarcinoma of the female breast: analysis of cosmesis and the role of electron beam supplementation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9:913-818.
82. Rayter Z.: History of breast cancer therapy In.: *Medical therapy of breast cancer*, Ed. Rayter Z., 2003.; 1:7.
83. Resch A, Pötter R, van Limbergen E, Biber E, Klein T, Fellner C, Handl-Zeller L, Langbauer G, Schurer-Waldheim H, Staffen A, Jakesz R, Kubista E, Lehr S, Seitz W: Long-term results (10 years) of intensive breast conserving therapy including high-dose and large-volume interstitial brachytherapy boost (LDR/HDR) for T1/T2 breast cancer. *Radiother Oncol* 2002; 63:47-58.

84. Recht A, Silver B, Schnitt SJ, Connolly JL, Hellman S, Harris JR.: Breast relapse following primary radiation therapy for early breast cancer. I. Classification, frequency and salvage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:1271–6.
85. Renton S, Gazet J, Ford H, Corbishley C, Sutcliffe R: The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22:17.
86. Riberio G, Dunn G, Swindell R, Harris M, Banerjee SS: Conservation of the breast using two different radiotherapy techniques: Interim report of a clinical trial. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1990;2:27.
87. Ribeiro GG, Magee B, Swindell R, Harris M, Banerjee SS.: The Christie Hospital breast conservation trial: an update at 8 years from inception. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1993; 5:278-83.
88. Rose MA, Olivotto I, Cady B, Koufman C, Osteen R, Silver B, Recht A, Harris JR: Conservative surgery and radiation therapy for early stage breast cancer. Long-term cosmetic results. *Arch Surg* 1989; 124:153-157.
89. Rosen PP, Frachia AA, Urban JA, Schottenfeld D, Robbins GF: Residual mammary carcinoma following simulated partial mastectomy. *Cancer* 1975; 35:739-744.
90. Rosenstein BS, Lymberis S, Formenti SC: Biologic comparison of partial breast irradiation protocols. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60:1393-1404.
91. Rostom AY, el-Sayed ME.: Fat necrosis of the breast: an unusual complication of lumpectomy and radiotherapy of the breast cancer. *Clin Radiol* 1987; 38:31.

92. RTOG/EORTC. LENT SOMA scales for all anatomic sites. *Breast. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:1065.

93. Sarin R, Dinshaw KA, Shrivastava SK, Sharma V, Deore SM: Therapeutic factors influencing the cosmetic outcome and late complications in the conservative management of early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27:285-292.

94. Schmidt-Ullrich RK, Wazer DE, DiPetrillo T, Marchant DJ, Smith TJ, Safaii H, Schmid C, Homer MJ.: Breast conservation therapy for early stage breast carcinoma with outstanding 10-year locoregional control rates: a case for aggressive therapy to the tumor bearing quadrant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27:545-552.

95. Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer. A randomized trial. Uppsala-Örebro Breast Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82:277.

96. Sedlmayer F, Rahim H, Kogelnik D, Menzel C, Merz F, Deutschmann H, Kranzinger M: Quality assurance in breast cancer brachytherapy: geographical miss in the interstitial boost treatment of the tumour bed. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34(5):1133-9.

97. Staples J.: Fat necrosis of the breast following radiotherapy. *Clin Radiol* 1987; 38: 455-456.

98. Thames HD.: An 'incomplete-repair' model for survival after fractionated and continuous irradiations. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med.* 1985;47(3):319-39.

99. Timothy AR, Overgaard J, Overgaard M, Wang CC: Treatment of early carcinoma of the breast. *Lancet* 1979; 2:25-26.

100. Touboul E, Belkacemi Y, Lefranc J-P, Uzan S, Ozsahin M, Korbas D, Buffat L, Balosso J, Pene F, Blondon J: Early breast cancer: influence of type of boost (electrons vs iridium-192 implant) on local control and cosmesis after conservative surgery and radiation therapy. *Radiother Oncol* 1995; 34:105-113.

101. Turesson I.: Individual variation and dose dependency in the progression rate of skin telangiectasia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:1569-1574.

102. Turesson I, Notter G.: The influence of fraction size in radiotherapy on the late normal tissue reaction – I: Comparison of the effects of daily and once-a-week fractionation on human skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:593-598.

103. Turesson I, Notter G.: The influence of fraction size in radiotherapy on the late normal tissue reaction – II: Comparison of the effects of daily and twice-a-week fractionation on human skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:599-606.

104. Turesson I, Notter G.: The predictive value of skin telangiectasia for late radiation effects in different normal tissues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:603-609.

105. Turesson I, Nyman J, Holmberg E, Oden A: Prognostic factors for acute and late skin reactions in radiotherapy patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:1065-1075.

106. Vaidya JS, Vyas JJ, Chinoy RF, Merchant N, Sharma OP, Mitra I: Multicentric of breast cancer: whole-organ analysis and clinical implications. *Br J cancer* 1996;74:620-824.

107. Van Dongen J, Voogd A, Fentiman I, Legrand C, Sylvester RJ, Tong D, van der Schueren E, Helle PA, van Zijl K, Bartelink H: Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1143.

108. Van Limbergen E, Briot E, Drijkoningen M.: The source-skin distance measuring bridge: a method to avoid radiation teleangiectasia in the skin after interstitial therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:1239-1244.

109. Van Ongeval C.: MR imaging of the breast – present indications. *JBR-BTR* 2000; 83: 80-84.

110. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E: Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast . *N Engl J Med* 2002; 347:1227.

111. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, et al: Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: Long term results of a randomized trial *Ann.Oncol* 2001;12:997

112. Vicini FA, Baglan K, Kestin L, Mitchell C, Chen PY, Frazier RC, Edmundson G, Goldstein NS, Benitez P, Huang RR, Martinez AI: Accelerated treatment of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:1993-2001.

113. Vicini F, Baglan K, Kestin L, Chen P, Edmundson G, Martinez A: The emerging role of brachytherapy in the management of patients with breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2002; 12:31-39.

114. Vicini F, Remouchamps V, Wallace M, Sharpe M, Fayad J, Tyburski L, Letts N, Kestin L, Edmundson G, Pettinga J, Goldstein NS, Wong J: Ongoing clinical experience utilizing 3D conformal external beam radiotherapy to deliver partial-breast irradiation in patients with early-stage breast cancer treated with breast conserving-therapy *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1247-1253.



115. Viehweg P, Heinig A, Lampe D, Buchmann J, Heywang-Kobrunner SH: Retrospective analysis for evaluation of the value of contrast-enhanced MRI in patients treated with breast conservative therapy. *MAGMA*, 1998;7:141-152.
116. Wazer DE, Berle L, Graham R, Chung M, Rothschild J, Graves T, Cady B, Ulin K, Ruthazer R, DiPetrillo TA: Preliminary results of a phase I/II study of HDR brachytherapy alone for T1/T2 breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 889-897.
117. Wazer DE, Kramer B, Schmid C, Ruthazer R, Ulin K, Schmidt-Ullrich R: Factors determining outcome in patients treated with interstitial implantation as a radiation boost for breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:381-393.
118. Wazer DE, Lowther D, Boyle T, Ulin K, Neuschatz A, Ruthazer R, DiPetrillo TA: Clinically evident fat necrosis in women treated with high-dose-rate brachytherapy alone for early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:107-111.
119. Yutani K, Shiba E, Kusuoka H, Tatsumi M, Uehara T, Taguchi T, Takai SI, Nishimura T: Comparison of FDG-PET with MIBI-SPECT in the detection of breast cancer and axillary lymph node metastasis. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24:274-280.

## 11.1. AZ ÉRTEKEZÉS TÉMAKÖRÉBEN KÉSZÜLT SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

1. **Póti Zs.**, Nemeskeri C, Fekeshazy A, Safrany G, Bajzik G, Nagy ZP, Bidlek M, Sinkovics I, Udvarhelyi N, Liszkay G, Repa I, Galuska L, Tron L, Mayer A, Esik O.: Partial breast irradiation with interstitial 60CO brachytherapy results in frequent grade 3 or 4 toxicity. Evidence based on a 12-year follow-up of 70 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004 Mar 15;58(4):1022-33.
2. Ésik O, **Póti Zs.**, Nemeskéri C, Mayer A, Szalai G, Sáfrány G, Trón L, Antal G, Glavák C. and Repa I.: Can Interstitial brachytherapy compete with external beam radiotherapy in breast cancer? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004 Sept.1;60(1):343-345.
3. Ésik O, **Póti Zs.**, Nemeskéri C, Mayer A, Szalai G, Sáfrány G, Trón L, Antal G, Glavák C. and Repa I.: Suboptimal planning of earlier clinical studies does not exclude the Acquisition of Useful Information for present or future practice:in response to DRs.Vicini,Edmundson and Arthur. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004 Sept.1;60(1):345-346 .
4. Nemeskeri C, **Póti Zs.**, Mayer A, Tron L, Gulyban A, Safrany G, Esik O. Induced acute erythema and late pigmentation may not be correlated: in regards to Perera et al. (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62:1283-1290). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 May 1;65(1):309-10. (IF: 4,556)
5. Patyánik M, Mayer Á, **Póti Zs.**: Előrehaladott fej-nyaki tumorok radio-kemoterápiája szöveti-szervi védelem mellett. Korai eredmények. Magyar Onkol. 2001;45(4):327-330.
6. **Póti Zs.**, Nemeskéri C., Patyánik M.: Méhnyakrák radiokemoterápiája (kemoterápiás dózisredukció szükségessége. Orvosi hetilap, 2006;147(28),1315-1320.

7. Pesznyák Cs., **Póti Zs.**: Besugárzási technika craniospinalis céltérfogat ellátására Magyar Onkológia; 2006. közlésre elfogadva

#### **11.2. Egyéb saját publikációk:**

8. Mayer Á, Nemeskéri Cs, **Póti Zs.**: I B (FIGO) stádiumú méhnyakrák kezelésében a preoperatív magas aktivitású brachytherápia hatásosságának vizsgálata (saját eredményeink alapján. Magy Onkol. 2004;48(2):141-4.

9. Szavcsur P, Godeny M, Bajzik G, Lengyel E, Repa I, Tron L, Boer A, Vincze B, **Póti Zs.**, Szabolcs I, Esik O.: Angiography-proven liver metastases explain low efficacy of lymph node dissections in medullary thyroid cancer patients. Eur J Surg Oncol. 2005 Mar;31(2):183-90

10. Nemeskéri Cs, **Póti Zs.**: Méhnyakrák radiokemoterápiája. Uzsoki utcai levelek 10. 44-45, 2005 .

## **Köszönetnyilvánítás**

Hálás köszönettel tartozom:

Dr. Ésik Olga Professzor Asszonynak, aki felkeltette érdeklődésemet a sugárbiológia iránt, akitől a klinikai kutatómunka alapjait tanultam, aki a közlemények elkészítésében önzetlenül segítségemre volt, és aki nagy türelemmel biztatott a tudományos munkában való elmélyülésre.

Dr. Mayer Árpád Tanár Úrnak, aki osztályán lehetőséget biztosított számomra az értekezés témájának kidolgozására, aki végig támogatott, segített és motivált. Külön szeretném megköszönni a dolgozat elkészítéséhez adott értékes tanácsait és észrevételeit.

Dr. Sáfrány Géza Tanár Úrnak, a sugárbiológiai vizsgálatok elvégzésében nyújtott pótolhatatlan segítségéért.

Dr. Kopper László Professzor Úrnak, aki lehetőséget biztosított az onkológiai főprogram keretein belül doktori értekezésem elkészítéséhez.

Dr. Golub Iván Főigazgató Úrnak, a tudományos munka végzéséhez szükséges szakmai és személyi feltételek biztosításáért.

Dr. Nemeskéri Csaba Főorvos Úrnak és valamennyi kollégámnak, akik az értekezés megírásában mindvégig ösztönöztek és segítettek, valamint minden munkatársamnak, aki támogatott abban, hogy a gyógyító munka mellett időt szakíthassak a tudományos vizsgálatokhoz szükséges adatok összegyűjtéséhez.

Dr. Zaránd Pál Tanár Úrnak, Dr. Polgár István, Glavák Csaba és Antal Gergely fizikusoknak a dolgozat fizikai részének kidolgozásáért és a dozimetriai adatok újraszámolásáért.

Valamennyi kollégának, akik a betegek kivizsgálása során szükséges vizsgálatokban részt vettek.

**Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni családom tagjainak, hogy lehetővé tették számomra, hogy időt szakíthassak kutató munkámra és mindenben segítették ennek a dolgozatnak az elkészülését.**