



**PROSZTATA DAGANATOK KEZELÉSÉNEK
ELŐREMUTATÓ ASPEKTUSAI**

Ph.D. tézis

Dr. Varga Linda

Témavezető: Dr. Maráz Anikó, Ph.D., habil

Szegedi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

Onkoterápiás Klinika

Szeged

2020

Az értekezés alapjául szolgáló publikációk listája

I. **Varga L**, Kószó RL, Fodor E, Cserhádi A, Varga Z, Darázs B, Kahán Zs, Hideghéty K, Borzási E, Szabó D, Müllner K, Maráz A. Daily Setup Accuracy, Side-effects and Quality of Life During and After Prone Positioned Prostate Radiotherapy. *Anticancer Research* 38:(6) pp. 3699-3705. (2018)

IF: 1,935

II. Kószó RL, **Varga L**, Fodor E, Kahán Zs, Cserhádi A, Hideghéty K, Együd Zs, Szabó Cs, Borzási E, Szabó D, Müllner K, Varga Z, Maráz A. Prone Positioning on a Belly Board Decreases Rectal and Bowel Doses in Pelvic Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) for Prostate Cancer. *Pathology and Oncology Research Pathol Oncol Res.* 2019 Jul;25(3):995-1002. doi: 10.1007/s12253-018-0436-2. Epub 2018 Jun 7.

IF: 2,433

III. Küronya Z, Sükösd F, **Varga L**, Bíró K, Gyergyay F, Géczi L, Nagyiványi K, Jorgo K, Szarvas T, Kovács Á, Laczó I, Varga Z, Pósfai B, Pepó J, Maráz A. ERG expression can predict the outcome of docetaxel combined with androgen deprivation therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Urol Oncol.* 2019 Apr;37(4):289.e1-289.e9. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.12.007. Epub 2019 Jan 21. PMID: 3067908

IF: 2,863

1. Bevezetés

A prosztatatarák (prostate cancer, PC) a világ második leggyakoribb daganata, incidenciája minden ipari országban emelkedik. A stádiumtól függően a lokális PC kezelése során műtét, sugárterápia és hormonterápia jöhet szóba. A sugárkezelés dózisának emelése szignifikánsan emeli a biokémiai kontrollt és a betegségmentes túlélést függetlenül a radioterápia (RT) típusától.

A kezelés rövid- és hosszú távú mellékhatásai rendkívül fontosak, mivel a PC betegek általában hosszú túléléssel rendelkeznek. Habár a RT egyre célzottabb, a normál szövetek toleranciája korlátozza a dózis eszkalációját. Mellékhatásként akut és krónikus gasztrointesztinális (GI) és urogenitális (UG) szövődmények jelentkehetnek, valamint súlyosbodhatnak a korábban is fennálló urológiai, szexuális és pszichológiai problémák. A tünetek a szövetek károsodásának súlyosságától és kiterjedésétől függenek, és negatívan befolyásolják a beteg életminőségét (quality of life, QOL).

A klinikai gyakorlatban a toxicitást modern sugárkezelési technikák alkalmazásával csökkenthetjük: intenzitás modulált RT-val (IMRT), képvezérelt sugárkezeléssel (image-guided radiotherapy, IGRT), a biztonsági margók csökkentésével, a beteg megfelelő pozicionálásával, illetve a rectum és húgyhólyag majdnem állandó teltségével.

A sugárkezelés során a háton fekvő pozíció alkalmazása terjedt. Azonban a betegek kezelése hason fekve is történhet „belly board” (BB) használatával. Számos kismencedei sugárkezelést tanulmányozó vizsgálat kimutatta, hogy a BB használata által kevesebb dózisterhelés éri a bélrendszert akár a 3D konformális RT-t, akár IM-IGRT technikát alkalmazunk.

A lokoregionális kezelésekkkel elért eredmények ellenére az előrehaladott, illetve az áttétes PC rendkívül komoly problémát jelent. Az áttétes prosztata daganat szisztémás kezelését hormon szenzitív (hormone-sensitive, HS), illetve kasztráció rezisztens (castration-resistant, CR) patofiziológiai fázisokra oszthatjuk fel. Metasztatikus HSPC (mHSPC) esetén napjainkig az androgén deprivációs terápia (ADT) egymagában, sebészeti vagy gyógyszeres kasztrációval számított a standard ellátásnak.

Habár a PC szövettani besorolása jól ismert, a különböző molekuláris altípusok és variánsok az egyes terápiákra eltérően reagálhatnak. Az utóbbi években számos retrospektív vizsgálat foglalkozott az optimális kezelés lehetséges prediktív markereinek felderítésével.

2. Célkitűzés

Disszertációm elsődleges célja a PC betegeknél elérhető onkológiai kezelések azon aspektusainak vizsgálata, amelyek kedvezőbb túlélési eredményeket és a betegek számára jobb QOL-t biztosítanak.

2.1. PC betegek kismedencei RT tervezése során, hason (BB) és háton fekvő pozícióban elemeztük a rizikószervek (organs at risk, OAR) dózisterhelését, különös tekintettel a vékony- és vastagbelekre, valamint a végbélre.

2.2. PC betegek nyirokrégióra kiterjesztett, hason fekvő pozícióban történő, IM-IGRT technikájú sugárkezelése során a napi beállítási pontosság és szükséges biztonsági zóna méretének meghatározása.

2.3. A kezelt betegek életminőségének és a terápia mellékhatásaink felmérése a kezelés alatt majd a RT-t követően.

2.4. Metasztatikus, hormonszenzitív PC-ban szenvedő betegek körében vizsgáltuk a lehetséges prediktív faktorokat, klinikai paramétereiket, amelyek segíthetik az ADT-vel kombinált docetaxel kemoterápiára (chemotherapy, ChT) adott válasz, illetve a klinikai kimenetel előrejelzését.

3. Betegek és módszerek

Klinikai vizsgálatainkat az etikai bizottság jóváhagyását követően végeztük.

3.1. Hason fekvő pozíció (BB-on) csökkenteni a rectum és a belek dózisterhelését a kismedencei IMRT alkalmazása során PC betegek esetén

3.1.1. Betegek

Szövettanilag igazolt, magas kockázatú, lokális vagy lokálisan előrehaladott (T2–4 N0–1 M0 stádiumú) PC betegek definitív medencei RT-ben részesültek. A tumor stádium meghatározása mellkas-has-medence CT-n, prosztata MRI-n valamint teljes test csont izotóp valamint laboratóriumi vizsgálaton alapult.

3.1.2. Módszerek

A betegek pozícionálása és CT vizsgálata

A betegek immobilizálása hat ponton rögzített thermoplasztikus maszk segítségével történt háton fekvő (hajlított térdekkel), illetve hason fekvő (BB és a farpofák között polisztirol ék használatával) pozícióban. A topometriás CT vizsgálat 5 mm-es szeletvastagsággal történt mindkét fektetési pozíció esetén, az intézetünkben alkalmazott telt hólyag protokoll alkalmazásával.

A céltérfogat és a rizikószervek kontúrozása

A céltérfogatok és a rizikószervek kontúrozását mindkét pozíció esetén sugárterápiás orvos végezte, majd szakértő radiológus ellenőrizte.

GTVp – prosztatata

GTVvs – ondóhólyag (a proximális harmad vagy érintettség esetén a teljes térfogat)

GTVn – patológiás nyirokcsomó, amennyiben jelen volt

CTVN – parailiacalis, praesacralis és obturator nyirokcsomók

PTVp – magában foglalja a GTVp-t 10 mm-es supero-inferior, jobb-bal, anterior irányú, illetve 7 mm-es posterior biztonsági zónával

PTVpvs – a GTVp és a GTVvs együttese 10 mm-es posterior és 15 mm-es egyéb irányú biztonsági zónával

PTV – PTVpvs-, valamint a CTVN körül 7 mm-es, illetve amennyiben jelen van a GTVn körül 10 mm-es biztonsági zónával

Rizikószervek: femur fejek, csontos struktúrák, húgyhólyag (az apextől a felső boltozatig), a vastag-, vékonybelek és a rectum (az ülőgumóktól a szigmoidealis áthajlásig). A rectum három szakaszát különböztettük meg: teljes rectum (R), a prosztatata magasságában lévő szegmens (R1) és a supero-inferior tengely (R2) mentén $R1 + 10$ mm.

A rectum kiterjedés és a rectum-prosztata távolság mérése

Betegenként két alkalommal két független sugárterápiás orvos végezte a rectum kiterjedésének és a rectum-prosztata távolságának mérését. A rectum átmérőjét (AP és bal-jobb irányú tengely) a prosztatata legnagyobb antero-posterior (AP) átmérőjének magasságában határoztuk meg, a prosztatata közepétől, illetve hátsó falának lateralis széleitől a rectum külső anterior falához mind hason-, mind háton fekvő pozícióban.

Intenzitás modulált sugárkezelés tervezés és dozimetriai elemzés

A tervezés IMRT technikával történt. A PTV középpontjára előírt dózis 45 Gy volt (1,8 Gy/nap, 5 nap/hét). A PTV_{pvs} dózisa 14 Gy, a PTV_p dózisa 18 Gy volt, mindkét esetben napi 2 Gy frakció dózis mellett heti 5 napon keresztül. Az IMRT tervek készítése során a cél a PTV 95%-os lefedettsége volt a 95%-os izodózis görbe által. A PTV ellátása „sliding window” IMRT technikával történt mindkét pozíció esetén 7 mező segítségével 6 MV foton energiával. A PTV_{pvs} és a PTV_p ellátására ívterápiás tervek készültek. Elsődleges prioritás a PTV ellátása volt, a másodlagos a rizikószervek védelme.

OAR dóziskorlátait az alábbiak szerint határoztuk meg:

$$V_{55\text{Gy}}(\text{hólyag}) \leq 50\%$$

$$V_{70\text{Gy}}(\text{hólyag}) \leq 30\%$$

$$V_{50\text{Gy}}(\text{rectum}) \leq 50\%$$

$$V_{70\text{Gy}}(\text{rectum}) \leq 20\%$$

$$V_{50\text{Gy}}(\text{colon}) \leq 50\%$$

$$V_{70\text{Gy}}(\text{colon}) \leq 20\%$$

$$V_{52\text{Gy}}(\text{vékonybél}) = 0\%$$

$$V_{50\text{Gy}}(\text{femurfejek}) < 5\%$$

Sugárkezelés és képvezérlés

A sugárkezelés hason fekvő helyzetben történt. A kezelés előtt kV-os „cone beam” CT (CBCT) készült a kismedencéről, majd automatikus és manuális illesztés történt a tervezési CT és a CBCT képei közt.

Statisztikai elemzés

Az adatok értékelése átlag \pm SD, átlag \pm SE vagy medián adatok segítségével történt. A hason-, illetve háton fekvő pozíciókban mért térfogatok és dózisok összehasonlítása páros T-próbával történt. Az intra- és interobserver variabilitást a távolságok átlagának különbségével számítottuk ki korreláció elemzés segítségével. Az elemzések végzéséhez SPSS 20.0 programot használtunk. A p-értéket $<0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak.

3.2. Napi beállítási pontosság, mellékhatások és életminőség hason fekvő helyzetben történt prosztatata besugárzás alatt és után

3.2.1. Betegek

Szövettanilag igazolt, lokalizált vagy lokálisan előrehaladott magas rizikójú PC-val 2016. február és 2017. június között kezelt betegek, kizárva a vizsgálatból azokat, akik állandó katétert viseltek vagy valamilyen oknál fogva nem tudtak hason fekvődni (pl. csípőprotézis,

nehézlégzés). Minden beteg részesült ADT kezelésben. A stádium meghatározása a hagyományos módszerekkel történt (prosztata specifikus antigén (PSA) szint ellenőrzés, mellkasi-, hasi- és kismedencei CT, prosztata MR és csontizotóp vizsgálat).

3.2.2. Módszerek

A beteg pozicionálása, céltérfogatok és tervezés

A topometriás CT vizsgálat hason fekvő pozícióban történt BB használatával, individuális immobilizációs rendszer és hat pontos termoplasztikus maszkrögzítéssel. A farpofák közé polisztirol éket helyeztünk, a beteg bőrét a lézerjeleknek megfelelően bejelöltük. A kezelés alatt az intézeti protokollnak megfelelő hólyagteltséget és puffadást csökkentő diéta alkalmazását javasoltuk.

A céltérfogatok (medencei nyirokcsomók, ondóhólyag és prosztata), illetve a rizikószervek (hólyag, rectum, csontok, femurfejek, bulbus penis, vastag- és vékonybelek) kontúrozása MR képekkel történő fúziót követően történt. A kontúrozást minden esetben tapasztalt radiológus ellenőrizte. A kezelés tervezése izocentrikus, 7 mezős IMRT technikával, inverz tervezéssel történt.

Képvezérelt sugárkezelés és a biztonsági margók megválasztása

A sugárkezelés heti öt alkalommal történt 6 MV foton mezőkkel 77 Gy teljes dóziséig. A kezelés során a CBCT online, majd offline ellenőrzése, illetve az adatok rögzítése történt. A szisztematikus és random hibák megállapítását követően a CTV-PTV kiterjesztéseket a van Herk formula alapján számítottuk ki ($A=2,5 \cdot \Sigma_{pop} + 0,7 \cdot \sigma_{pop}$). A számított biztonsági zónában a betegek 90%-a megkapta az előírt dózis 95-át.

A rectum teltség napi értékelése

Az anteroposterior (AP, 0–180°), a lateralis (LAT, 90–270°) és a haránt (OBL, 135–315°) átmérőket a symphysis felső és alsó területén határoztuk meg a topometriás CT vizsgálaton, majd a sugárkezelés során a CBCT felvételeken.

A mellékhatások és az életminőség értékelése

A mellékhatások értékelése a nemkívánatos események kritériumaira vonatkozó általános terminológia (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE, 4.03 verzió) alapján történt. A QOL és a mellékhatások elemzése az Európai Rákkutató és Terápiás Szervezet életminőségi kérdőívének (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life, EORTC) magyar verziója, illetve a Nemzetközi Proszтата

Tünetértékelő Skálája (International Prostate Symptom Score, IPSS) alapján történt a kezelés megkezdése előtt, a 3-4. kezelési héten, a terápia befejezését követően, és 3, illetve 6 hónappal utána.

Statisztikai módszerek

Az adatok közlése átlag \pm SD vagy a medián értékek megadásával történt. A rectum teltség napi változásainak értékelése páros t-próbával történt. A kérdőívek statisztikai elemzését (kettős T-próba) IBM SPSS 20.0 szoftverrel végeztük. Szignifikánsnak a $p < 0,05$ értéket tekintettük.

3.3. A személyre szabott stratégia lehetséges prediktív tényezői mHSPC esetén

A prospektíven gyűjtött adatok retrospektív elemzését két magyarországi központban végeztük: a Budapesti Országos Onkológia Intézetben és a Szegedi Tudományegyetem Onkoterápiás Klinikáján. A kezelés előtt minden beteg írásos beleegyező nyilatkozatot tett.

3.3.1. Betegek

A vizsgálatban azok a mHSPC betegek vehettek részt, akik 2014. augusztus 1 és 2017. október 31 között docetaxel kemoterápiás kezelésben részesültek. A betegeknek paraffinos szövettani blokkal kellett rendelkezniük a primer tumorból vagy az áttétből. A staging vizsgálatok, illetve az ADT kezelés a hagyományos protokolloknak megfelelően történt. A kezelési tervet minden beteg esetén multidiszciplináris onkoteam határozta meg.

3.3.2. Módszerek

Szisztémás kezelés

Minden beteg intravénás docetaxel (a toxicitás függvényében minden 3. héten 75 mg/m² dózisban 6 héten keresztül, prednisolon adása nélkül) kemoterápiás kezelésben részesült. Az első kezelés az ADT elindítását követő 120 napon belül történt. Az onkológus döntése alapján lehetőség volt profilaktikus granulocita kolónia stimuláló faktor alkalmazására, dóziscsökkentésre vagy ciklushalasztásra.

Három hetente fizikális- és laboratóriumi vizsgálat történt. A nemkívánatos események értékelése a CTCAE alapján történt. A betegek általános állapotát az ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) skála segítségével mértük fel. Az adatok prospektív gyűjtése 2014. augusztusában kezdődött.

Terápiás válasz elemzése

A terápiás válasz értékelését a kemoterápiás kezelés befejezését követően 8, illetve 12 héttel végeztük, klinikai vizsgálat, PSA mérés, csontizotóp vizsgálat és diagnosztikus mellkas-, has-, medence CT vizsgálat formájában. A terápiára adott válasz és az utánkövetés a „Prostate Cancer Working Group” kritériumrendszere alapján történt. Jó válasznak a kezdeti PSA érték $\geq 50\%$ csökkenését tekintettük. A relapszus mentes túlélést (relapse-free survival, RFS) és a teljes túlélést (overall survival, OS) a kemoterápia elkezdésétől a CRPC detektálásáig vagy a halál időpontjáig számítottuk.

Statisztikai elemzés

A beteg paraméterei és az RFS, illetve OS közötti összefüggéseket Kaplan-Meier elemzéssel vizsgáltuk. Folytonos változók esetén Cox regressziós analízist alkalmaztunk. A PSA szint csökkenésének RFS-re kifejtett hatását többváltozós Cox regressziós elemzéssel vizsgáltuk. A statisztikai vizsgálatok az IBM SPSS 22.0 szoftverrel történtek.

4. Eredmények

4.1. Hason fekvő pozíció (BB-on) csökkenti a rectum és a belek dózisterhelését a kismedencei IMRT alkalmazása során PC betegek esetén

4.2. Napi beállítási pontosság, mellékhatások és életminőség hason fekvő helyzetben történt prosztatata besugárzás alatt és után

A betegek jellemzői

2016. október és 2017. október között 55 magas rizikójú, lokalizált vagy lokálisan előrehaladott prosztatata tumoros beteg részesült definitív kismedencei nyirokregióos besugárzásban. A betegek átlag életkora 65,6 (53,33–83,49 év) év volt. A legtöbb beteg túlsúlyos, átlag BMI 26,96 kg/m² (19,37–41,62 kg/m²). Több mint harmaduk rendelkezett kardiovaszkuláris megbetegedéssel, egyharmaduk dohányzott.

T2 stádiumba 41 (74,55%), T3 stádiumba 12 (21,82%), T4 stádiumba 2 (3,64%) beteg tartozott. A Gleason-score 27 (48,21%) esetben volt 7, 5 (9,09%) esetben 8, 19 (33,93%) betegnél 9 és 4 (7,14%) betegnél 10. A kiindulási PSA szint 13 (23,21%) betegnél volt

kevesebb, mint 10 ng/ml, 9 (16,36%) betegnél esett 10 és 20 ng/ml érték közé. A kiindulási PSA szint 33 (58,93%) esetben volt ≥ 20 ng/ml.

A legtöbb beteg részesült ADT kezelésben. Összesen 52 (94,55%) beteg kapta meg a teljes előírt dózist (77 Gy). A RT-t 3 (5,45%) esetben kellett korábban felfüggeszteni (74 Gy) a kezelés közben szükségessé vált hólyag katéter miatt.

A biztonsági margók meghatározása

A CTV-PTV biztonsági zónát az alábbiak szerint határoztuk meg: laterális: 4,44 mm, longitudinális: 9,69 mm, vertikális: 4,98 mm.

A rectum kiterjedése, a rectum-prostata távolság, a rectum teltség napi értékelése

Minden rectum térfogat szignifikánsan nagyobb volt hason fekvő pozícióban. A rectum-prostata távolság szignifikánsan nagyobb volt hason fekvő helyzetben. Az intra- és az interobserver variabilitás szoros korrelációt mutatott. A rectum minden szegmensének dózisa kedvezőbb volt hason fekvő helyzetben.

Mellékhatások és életminőség

A leggyakoribb akut mellékhatás a húgyhólyag- és húgycsőgyulladás, illetve a sugárkezelés indukálta enteroproctitis. A betegek közel fele panaszolt GU, negyede pedig GI mellékhatásokat. Ideiglenes hólyag katéterre 3 betegnek volt szüksége. Majdnem minden betegnél jelentkeztek hóhullámok és különböző mértékű erectilis diszfunkció, de csak 40%-uk tapasztalt jelentős mellékhatásokat. A medián utánkövetés 6 hónap (3-12 hónap) volt.

Az EORTC QOL alapján a vizeelési és székelési panaszok szignifikánsan romlottak a kezelés alatt a terápia előtti állapothoz képest. Ezek a szövődmények 3 és 6 hónapot követően szignifikánsan javultak. Erectilis diszfunkció a betegek több mint egyharmadában volt jelen kiinduláskor, ez az arány a sugárkezelés alatt csökkent. A betegek szexuális életének értékelése komplikáltnak bizonyult, tekintettel arra, hogy a kérdésekre adott választ pszichológiai tényezők is befolyásolhatják, illetve hogy az erectilis diszfunkciót az ADT kezelés is ronthatta.

Az EORTC QOL teljes kiértékelése alapján a betegek életminősége nem változott szignifikánsan a kezelés alatt, azonban a terápia befejezését követően 3, illetve 6 hónappal jelentősen javult. Az IPSS kérdőívek az életminőség vonatkozásában hasonló eredményeket

mutattak: a prosztatata specifikus tünetek nem romlottak szignifikánsan a kezelés alatt, azonban szignifikánsan javultak az utánkövetési vizitek alkalmával.

4.3. A személyre szabott stratégia lehetséges prediktív tényezői mHSPC esetén

Beteg jellemzők

A vizsgálatban 55 beteg vett részt, túlnyomóan (94,5%) nagy kiterjedésű volt a betegséggel (zsigeri áttét jelenléte és/vagy ≥ 4 csontáttét, amelyből legalább 1 a gerincen és a medencén kívül helyezkedik el – CHAARTED vizsgálat definíciója). A legtöbb beteg Gleason értéke ≥ 8 (átlag érték $8,67 \pm 0,14$), a diagnózis felállításakor az átlag PSA szint $629,6 \pm 161,7$ ng/ml volt. Az átlag életkor $65,6 \pm 1,1$ évnek bizonyult (tartomány: 43–79), a teljesítmény státusz általában jó volt (ECOG 0: 67,3%; ECOG 1: 27,3%, ECOG 2 5,5%).

Terápiás válasz és túlélés

Az ADT és a docetaxel kemoterápia megkezdése között eltelt átlag idő $73,9 \pm 3,9$ nap, az átlag docetaxel ciklusok száma $5,69 \pm 0,17$ volt. Az RFS és az OS az alábbiak szerint alakult: $10,5 \pm 3,2$ hónap, illetve $40,4 \pm 8,9$ hónap. PSA választ 51 esetben (92,7%) tudtunk detektálni, a csökkenés átlagos értéke $84,7 \pm 4,1$ ng/ml volt. A betegek 80%-ánál (44) a PSA érték több mint 50%-al csökkent, a nadir PSA szint $34,0 \pm 19,8$ ng/ml volt.

Kasztráció rezisztens PC 32 beteg (58,2%) esetén alakult ki, amelyek közül 23 esetben (az összes beteg 41,8%-a) a docetaxel kemoterápia megkezdését követő 12 hónapon belül jelentkezett. Az átlag OS a kasztráció rezisztencia kialakulását követően $17,2 \pm 5,4$ hónap volt. A vizsgálat befejezéséig 17 beteg halt meg (30,9%), 14-en a prosztatata daganat következtében, 1 beteg a kemoterápia után kialakult tüdőgyulladás miatt, 1 beteg a kemoterápia utáni ileus miatt és 1 beteg a második primer tumorként megjelent előrehaladott colorectalis carcinoma következtében.

A betegség progresszióját legtöbbször a PSA szint emelkedése is kísérte: 31 beteg (56,4%). Közülük 19 (34,5%) betegnek volt csont, 8 (14,5%) betegnek zsigeri és 4 (7,3%) betegnek távoli nyirokcsomó áttéte.

Klinikai jellemzők és kimenetel

A teljesítmény státusz, a PSA válasz, az ERG-expresszió, a csak biokémiai vagy oligo-progresszió jobb klinikai kimenetellel társult. A docetaxel kemoterápia megkezdéséhez

viszonyított progresszió vonatkozásában azt tapasztaltuk, hogy a 12 hónapon belül kialakult progresszió kedvezőtlenebb OS-el társult ($40,4 \pm 8,9$ hónap vs. $17,97 \pm 7,6$ hónap, $p < 0,001$).

5. Megbeszélés

5.1. Hason fekvő pozíció (BB-on) csökkenti a rectum és a belek dózisterhelését a kismedencei IMRT alkalmazása során PC betegek esetén

Az elmúlt 20 év során számos prospektív randomizált klinikai vizsgálat bizonyította, hogy a lokális dózisemelés szignifikánsan javítja a biokémiai kontrollt. A klinikailag lokalizált magas rizikójú prosztatata tumor gyakran ad mikrometasztázist a kismedencei nyirokcsomókba, így a RT és két/három éves androgrén deprivációs endokrin terápia az elsődlegesen választandó kezelés. Azonban nem áll rendelkezésre konszenzus a kismedencei sugárkezelés indikációjával kapcsolatban, ami figyelembe veszi a rizikószervek megemelkedett dózisterhelését és a toxicitást is.

Irodalmi, illetve saját adatok alapján a céltérfogatban mért magasabb dózis ellenére az OAR dózisa és a toxicitás csökkenthető modern RT, fektető- és immobilizációs rendszer alkalmazásával.

A belek sugárterhelése hason fekvő pozícióban, BB használatával kedvezőbb, mint háton fekvő helyzetben 3DCRT és IMRT technika esetén is, amely önmagában csökkentheti a GI morbiditást. Gonzalez és munkatársai kimutatták, hogy a vékonybelek szignifikánsan kisebb térfogata kap több mint 20 Gy dózist hason fekvő, BB használatával, miközben a vékonybelekre vonatkoztatott interfracionális dóziskülönbség hasonló volt, mint háton fekvő helyzetben.

A betegek pozicionálásával kapcsolatban Zelefsky és mtsai, illetve McLaughlin és mtsai leírták, majd O'Neil és mtsai egy fázis kettes vizsgálatban bebizonyították, hogy a rectum dózisa szignifikánsan alacsonyabb hason fekvő helyzetben 3DCRT technika alkalmazásával. Ugyanezt nem tudták bizonyítani a húgyhólyag esetén, de a tervezés során üres hólyagot vettek alapul. Bajon és mtsai arra az eredményre jutottak, hogy megfelelő hólyag töltöttség esetén csökken a húgyhólyag dózisa is hason fekvő helyzetben a rectum és a vékonybelek kímélete mellett.

Hason fekvő helyzetben a rectum dózisének csökkenése a rectum posterior, a prostata anterior irányú elmozdulásával magyarázható; azonban a pontos mechanizmus nem ismert.

A vizsgálatunk eredményét korlátozza a bulbus penis kontúrozásának hiánya, a viszonylag kis esetszám, amely azonban így is duplája a korábban közölt betegekhez képest.

5.2. Napi beállítási pontosság, mellékhatások és életminőség prosztatata tumoros betegek hason fekvő helyzetben történt besugárzása alatt és után

IM-IGRT használatával a beteg beállítási hibák kiküszöbölhetőek, így növelhető az adott dózisban részesülő céltérfogat pontossága, amely kedvezőbb klinikai eredményekkel társulhat. prosztatata tumoros betegeknek több alkalommal vizsgálták a sugárkezelés során szükséges biztonsági zónákat (CTV-PTV margó) (az ajánlások 1 mm és 10 mm között mozognak). A kiterjesztés mértéke festékjelzésekkel és maszkrogzítással csökkenthető. A megfelelő biztonsági margókat az egyes daganat lokalizációkban a különböző intézeteknek a helyi adottságokat figyelembe véve kell meghatározni.

Eredményeink alapján a hason fekvő pozíció megfelelően kivitelezhető magas rizikójú PC betegek IMRT kezelése során. Belly board és maszkrogzítás használatával a CBCT-n észlelt vertikális és laterális beállítási pontosság az irodalmi adatoknak megfelelő. A biztonsági zóna további csökkentése érdekében a pontos betegfektetés és napi IGRT mellett, transzperinealis aranymarker beültetést vezettünk be Klinikánkon Jorgo és mtsai nyomán.

A sugárkezelés technikájának fejlődésével, illetve a betegek teljes túlélésének növekedésével párhuzamosan nagyobb hangsúly helyeződött a mellékhatások előfordulására és a betegek QOL-jének javítására. Az akut mellékhatások (többnyire cisztourethritis és sugárkezelés indukálta enteritis-proctitis) a sugárkezelés alatt alakulnak ki (általában a 4-6. hetet követően), és a kezelés után az első vizit alkalmával már nem észlelhetőek (2-3 hónap). A késői toxicitások általában a sugárkezelés befejezését követően 90 nappal alakulnak ki. Ezek közé soroljuk az alábbiakat: krónikus cisztitis, inkontinencia, húgycső szűkület, krónikus proctitis és rectalis vérzés.

2011-ben Beckendorf és mtsai közölték a 70 Gy kontra 80 Gy dózisemeléssel vizsgálat 5 éves utánkövetési adatait: magasabb dózisú RT esetén kedvezőbb volt az 5 éves biokémiai relapszusmentes túlélés. A mellékhatások hasonlóak voltak a két karon, azonban a 80 Gy karon magasabb volt a rectalis (proctitis, rectalis vérzés) és a húgyúti (cisztitis, hematurai, húgyúti szűkület) toxicitás. 2017-ben Sasaki és mtsai közölték a hosszú távú kimenetellel kapcsolatos adatokat a frakciódózis csökkentésére vonatkozóan (2,2 Gy csökkentése 2 Gy/frakcióra). Helikális tomoterápia és IM-IGRT használatával vizsgálták a késői GI

toxicitási adatokat. Arra a következtetésre jutottak, hogy az alacsonyabb frakciódózis csökkentette a késői GI mellékhatások előfordulását a biokémiai kontroll megőrzése mellett.

Sasakival ellentétben Jorgo és mtsai prospektíven vizsgálták a mérsékelten hypofrakcionált RT korai és késői mellékhatásait szimultán integrált boost technikával közepes és magas rizikójú, nyirokcsomó pozitív PC betegek esetén. Vizsgálatuk során arra a következtetésre jutottak, hogy a technika hatékonyan és biztonságosan alkalmazható, illetve tolerálható gyakoriságú és súlyosságú akut GU és GI mellékhatásokkal jár. A súlyos késői GI és UG mellékhatások alacsonyak, és a hagyományosan frakcionált kezelésekkal hasonló arányt mutatnak.

A betegek életminőségében bekövetkezett változás az RT alatt tolerálható volt. A vizeleti és székelési funkciók romlottak a korábbiakhoz képest. Az RT után 3-6 hónappal megfigyelt javulás azonban az akut nemkívánatos események gyors javulását és a kezelés hatékonyságát jelezheti.

A vizsgáltunk korlátozó tényezője a betegek relatív kis száma. A prosztatata tumoros betegek kismencedei IMRT kezelésével kapcsolatos késői toxicitások és a QOL további vizsgálataink célját képezi.

5.3. A személyre szabott stratégia lehetséges prediktív tényezői mHSPC esetén

A klinikai és az immunohisztológiai faktorok közötti összefüggést, illetve a docetaxel kemoterápiára adott választ vizsgáltuk mHSPC betegek esetén, akik korai docetaxel és ADT kezelésben részesültek. A kombinált docetaxel és ADT adását jól tolerálták, új nemkívánatos eseménye nem fordult elő. A docetaxel és ADT kezelésben részesülő mHSPC betegek ERG expressziója és a betegség kimenetele közötti összefüggést Kürünya által írt PhD tézis mutatta be.

A docetaxel korai bevezetése az ADT mellett hormonérzékeny fázisban új lehetőségeket nyitott meg az mHSPC betegek kezelésében. Azonban bizonyos szempontokat figyelembe kell venni a kezelés megkezdése előtt. A kemoterápiára adott válasz előrejelzésében a biomarkerek segíthetnek.

A fázis III-as GETUG-12 és GETUG-15 vizsgálatokban a docetaxel alapú kemoterápia kedvezőbb RFS-sel társult ERG pozitív betegek esetén, azonban ERG negatív betegeknél ezt nem tapasztalták, ami arra utal, hogy az ERG fontos biomarker a docetaxel kemoterápia

hatékonyságára vonatkozóan. Jelen vizsgálatunkban az ERG pozitivitás szignifikánsan kedvezőbb RFS-el és kisebb mértékű korai progresszióval társult, az ERG negatív esetekhez képest korai docetaxel és ADT kezelésben részesülő mHSPC betegek esetén.

Mindemellett az a tény, hogy a jó PSA válasz kedvezőbb RFS-el társult összhangban áll azokkal a korábbi megfigyelésekkel, amelyek a PSA progresszióinak prediktív értéket tulajdonítanak az áttétes prosztata tumoros betegek túlélésre vonatkozóan.

Munkánk alátámasztja a mHSPC betegek korai docetaxel + ADT kezelésével kapcsolatos eddig ismert adatokat. Azonban tisztában kell lennünk a korlátainkkal, amelyek a következők: a vizsgálatban résztvevő betegek alacsony száma és a vizsgálat retrospektív módja.

6. Összefoglalás

6.1. Bizonyítottuk, hogy a hason fekvő helyzetben történt IMRT megfelelően kivitelezhető magas rizikójú PC betegek esetén. Csökkenti a besugarazott belek térfogatát és hozzájárul a rectum kíméletéhez. A rectum relatív dóziscsökkentése a prosztata és a rectum falának kifestésével társul, amely az irodalmi adatokkal összhangban áll. Emellett a rectalis gázok helyzetváltoztatása által okozott magasabb rectalis térfogat és átmérő is magyarázatul szolgálhat.

6.2. A hason fekvő helyzetben végzett IMRT sugárkezelés belly board, illetve maszkrogzítés alkalmazása mellett a vertikális és laterális beállítási pontosság megegyezik az irodalmi adatokkal.

6.3. A kezelés GU/GI mellékhatásai tolerálhatóak voltak. Az RT alatt nem lehetett szignifikáns változást megfigyelni a betegek életminőségében, miközben javulást tapasztaltunk az RT után 3 és 6 hónappal, amelyet a mellékhatásokból történő gyors felépülés és a kezelés hatékonysága magyarázhat. A késői mellékhatások további vizsgálatokat igényelnek.

6.4. Vizsgálatunk alapján feltételezzük, hogy a teljesítmény státusz, a PSA válasz, az ERG-pozitivitás, a kizárólagos biokémiai vagy oligo-progresszió kedvezőbb klinikai kimenetellel társul. Nagy multicentrikus, prospektív vizsgálatok szükségesek az ERG, illetve egyéb biomarkerek szerepének további vizsgálata céljából mHSPC betegek esetén, akiknek előnyös lehet az ADT kezelés kiegészítése korai docetaxel kemoterápiával.

7. Köszönetnyilvánítás

Tézisem végén szeretnék köszönetet mondani azoknak az embereknek, akik nemcsak lehetővé tették e munka létrehozását, hanem felejthetetlen élményekhez is hozzásegítettek.

Hálámat elsősorban témavezetőmnek, Maráz Anikónak szeretném kifejezni, akinek türelme, útmutatása és motivációja segített végig a kutatásaim és a disszertáció megírása során.

Külön köszönettel tartozom Kahán Zsuzsanna Professzor Asszonynak és Oláh Judit Professzor Asszonynak, a Szegedi Tudományegyetem Onkoterápiás Klinikájának korábbi és jelenlegi vezetőjének, akik tökéletes munkakörülményeket teremtettek számomra.

Őszinte hálával tartozom Hideghéty Katalinnak és Cserhádi Adriennek, akik felbecsülhetetlen támogatása jelentősen hozzájárult tudományos munkámhoz, illetve Varga Zoltánnak a statisztikai elemzésekben nyújtott segítségével.

Külön baráti köszönet illeti Küronya Zsófiát, Kószó Renátát, Müller Kittit, Fodor Emesét, Darázs Barbarát, Borzási Emőkét, Kelemen Gyöngyit, illetve Végváry Zoltánt, akik munkája nélkül soha nem jöhetett volna létre PhD értekezésem.

Emellett hálás vagyok a Szegedi Tudományegyetem Onkoterápiás Klinikáján dolgozó összes Kollégámnak. Annak ellenére, hogy nagyon elfoglaltak voltak a mindennapi teendőikkel, mindig támogattak és segítettek, néha atyai jó tanácsokkal ellátva.

Köszönettel tartozom az uroonkológiai onkoteam tagjainak, a Szegedi Tudományegyetem Patológiai Intézetének és Urológiai Intézetének, illetve a Budapesti Országos Onkológiai Intézetnek.

Végül rendkívül köszönet illeti a családomat és barátaimat feltétlen szeretetükért, gondoskodásukért és mérhetetlen türelmükért; leírhatatlan hálával tartozom.

Co-author certification

Társszerzői lemondó nyilatkozat

Alulírott Dr. Kovács Renáta Lilla (felelős társszerző) kijelentem, hogy Dr. Varga Linda (pályázó) PhD értekezésének tézispontjaiban bemutatott - közösen publikált - tudományos eredmények elérésében a pályázónak meghatározó szerepe volt, ezért ezeket a téziseket más a PhD fokozat megszerzését célzó minősítési eljárásban nem használta fel, illetve nem kívánja felhasználni.

2020.02.01.
.....
dátum

Kovács Renáta Lilla
.....
szerző

Co-author certification

Társszerzői lemondó nyilatkozat

Alulírott Dr. Küronya Zsófia (felelős társszerző) kijelentem, hogy Dr. Varga Linda (pályázó) PhD értekezésének tézispontjaiban bemutatott - közösen publikált - tudományos eredmények elérésében a pályázónak meghatározó szerepe volt, ezért ezeket a téziseket más a PhD fokozat megszerzését célzó minősítési eljárásban nem használta fel, illetve nem kívánja felhasználni.

2020.01.03.


.....
Dr. Küronya Zsófia
szerző