



ÚJ SUGÁRTERÁPIÁS MEGKÖZELÍTÉSEK ÉRTÉKELÉSE AGYTUMOROK KEZELÉSÉBEN

PhD Tézis

Dr. Dobi Ágnes

Témavezető:

Prof. Dr. med. habil. Hideghéty Katalin PhD

SZTE ÁOK

Onkoterápiás Klinika

Szeged

Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola

SZTE

Szeged

2021

A PhD tézis alapjául szolgáló közlemények listája:

- I) **Dobi Á**, Darázs B, Fodor E, Cserhádi A, Együd Z, Maráz A, László S, Dodd L, Reisz Z, Barzó P, Oláh J, Hideghéty K. (2020) Low Fraction Size Re-irradiation for Large Volume Recurrence of Glial Tumours. *Pathol Oncol Res.* 26(4):2651-2658. [doi: 10.1007/s12253-020-00868-2](https://doi.org/10.1007/s12253-020-00868-2)
(*IF: 2,826; Q2*)
- II) **Dobi Á**, Fodor E, Maráz A, Együd Z, Cserhádi A, Tiszlavicz L, Reisz Z, Barzó P, Varga Z, Hideghéty K. (2018) Boost Irradiation Integrated to Whole Brain Radiotherapy in the Management of Brain Metastases. *Pathol Oncol Res.* 2020 26(1):149-157. [doi: 10.1007/s12253-018-0383-y](https://doi.org/10.1007/s12253-018-0383-y) (Epub 2018 Jan 17.)
(*IF: 2,826; Q2*)

További teljes közlemények listája:

- I) Végváry Z, Darázs B, Paczona V, **Dobi Á**, Reisz Z, Varga Z, Fodor E, Cserhádi A, Oláh J, Kis D, Barzó P, Hideghéty K. (2020) Adaptive Radiotherapy for Glioblastoma Multiforme - The Impact on Disease Outcome. *Anticancer Res.* 40(8):4237-4244. [doi:10.21873/anticancerres.14425](https://doi.org/10.21873/anticancerres.14425)
(*IF: 1,994; Q2*)
- II) Darázs B, Ruskó L, Végváry Z, Ferenczi L, **Dobi Á**, Paczona V, Varga Z, Fodor E, Hideghéty K. (2019) Subventricular zone volumetric and dosimetric changes during postoperative brain tumour irradiation and its impact on overall survival. *Phys Med.* 68:35-40. [doi: 10.1016/j.ejmp.2019.10.039](https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2019.10.039)
(*IF: 2,485; Q1*)
- III) Rusz O, Kószó R, Dobi Á, Csenki M, Valicsek E, Nikolényi A, Uhercsák G, Cserhádi A, Kahán Zs. (2018) Clinical benefit of fulvestrant monotherapy in the multimodal treatment of hormone receptor and HER2 positive advanced breast cancer: a case series. *Oncotargets and Therapy* 11: 5459-5463. [doi: 10.2147/OTT.S170736](https://doi.org/10.2147/OTT.S170736)
(*IF:3,046; Q2*)

- IV) Valicsek E, Kószó R, **Dobi Á**, Uhercsák G, Varga Z, Vass A, Jebelovszky É, Kahán Zs. (2015) Cardiac Surveillance Findings During Adjuvant and Palliative Trastuzumab Therapy in Patients with Breast Cancer. *Anticancer Res.* 35(9): 4967-73.
(*IF: 1,895; Q2*)
- V) Hideghéty K, Cserhádi A, Besenyi Z, Zag L, Gaál S, Együd Zs, Mózes P, Szántó E, Csenki M, Rusz O, Varga Z, **Dobi Á**, Maráz A, Pávics L, Lengyel Z. (2015) Role of 18FDG-PET/CT in the management and gross tumour volume definition for radiotherapy of head and neck cancer; single institution experiences based on long-term follow-up. *Magy Onkol.* 59(2):103-10.
(*Q3*)
- VI) Hideghéty K, **Dobi Á**, Mózes P, Cserhádi A. (2014) Sürgősségi sugárkezelés az onkológiában. *Klin Onkol.* 1: 4: 273-280.
- VII) Uhercsák G, **Dobi Á**, Gyulai R, Oláh J, Kaizer L, Ormándi K, Cserhádi A, Lázár G, Farkas Gy, Kahán Zs. (2013) Management of the case of a young female patient with multiple malignancies and germline R24P CDKN2A gene mutation. *Journal of Cancer Therapy* 4: 7A 18-20. [doi:10.4236/jct.2013.47A004](https://doi.org/10.4236/jct.2013.47A004)
- VIII) **Dobi Á**, Kelemen Gy, Kaizer L, Weiczner R, Thurzó L, Kahán Zs. (2011) Breast cancer under 40 years of age: increasing number and worse prognosis. *Pathol Oncol Res.* 17(2):425-8. doi: [10.1007/s12253-010-9305-3](https://doi.org/10.1007/s12253-010-9305-3)
(*IF: 1,366; Q2*)

Kumulatív impakt faktor (összes közlemény) = 16,438

1. Bevezetés

Az agydaganatok a központi idegrendszer különböző sejtjeiből vagy a szervezet egyéb primer daganataiból származnak. A gliomák előfordulása növekszik, az 5-6. életévétizedben éri el incidenciája csúcsát. Ugyanez a folyamatosan növekvő tendencia figyelhető meg az agyi áttétek előfordulási gyakoriságában is, mely világszerte 9-40% között mozog szolid tumorok esetében. A gyakoriság növekedését részben az okozza, hogy a szisztémás kezelések javuló hatékonysága hosszabb túlélést biztosít a disszeminált daganatos betegek számára, azonban a vér-agy gát korlátozza a központi idegrendszeri áttétekkel szembeni hatásukat. A primer és szekunder agydaganatok kezelése nagy kihívást jelent a központi idegrendszeri daganatok sajátos jellemzői miatt. A glioblastomás vagy agyi áttétes betegek prognózisa az interdiszciplináris erőfeszítések ellenére is még mindig kedvezőtlen maradt. A központi idegrendszer érzékenysége miatt, mind a hosszabb túlélés, mind a jó életminőség fenntartásának esélyét gyakran korlátozzák a daganatos állapot okozta súlyos következmények, valamint az agyat érintő különböző orvosi beavatkozások (idegsebészeti beavatkozások, sugárterápia és kemoterápia mellékhatásai, szövődményei).

Ezért fontos a primer és szekunder agydaganatok komplex kezelésében új sugárterápiás megközelítések bevezetése, melyek terápiás indexre gyakorolt hatásának értékelését végeztük vizsgálatunk során.

1.1 Gliális agydaganatok

A felnőtteknél a leggyakoribb központi idegrendszeri daganatok a gliomák, melyek gyakorisága: 5/100.000 lakos, prevalenciája az ötödik és hatodik életévétizedben a legmagasabb. A kezdeti multimodális kezelés után a gliomák legalább 70% -ban kiújulnak. Kizárólag műtéti kezelés esetén a betegség prognózisa rossz (medián túlélés 4-6 hónap), míg a műtetet követő sugárterápiával 8-9 hónapra javul a medián túlélés. Konkromittáns vagy szekvenciális temozolomiddal (TMZ) együttesen, mely a vér-agy gáton áthaladó alkilező ágens, jobb medián túlélési adatok várhatóak, például 15-18 hónap glioblasztomák (GBM), vagy akár 2-5 év anaplasztikus gliomák esetén.

GBM kiújulása esetén meglehetősen beszűkültek a konzervatív kezelési lehetőségek, így a műtéti eltávolítás a leghatékonyabb. A többi alacsony grádusú és grade 3-as esetekben a TMZ a választható kezelés, ha a first line kezelés során nem alkalmazták. Rekurráló gliomák TMZ kezelést követő progressziója és GBM esetén a másodlagos szisztémás kezelés (például kemo- vagy biológiai terápia) és az ismételt besugárzás jön szóba, standardizált kezelések hiányában. Az értekezés első részében a Magyarországon kifejezetten nagy volumenű recidívák 20 frakcióban, prospektív módon végzett, 32 Gy reirradiációját (re-RT) értékeltük. Célunk a recidiváló gliális daganatok első és másodlagos kezelését követően a kivitelezés megerősítése, valamint az eredményt befolyásoló tényezők értékelése volt.

1.2 Agyi áttétek

A metasztatikus daganatok egyre hatékonyabb szisztémás kezelése (új kemoterápiás ágensek, molekulárisan célzott, személyre szabott kezelések, immunterápia) mellett a betegek élettartama meghosszabbodik, de ezen gyógyszerek központi idegrendszeri hatása a vér-agy gát miatt korlátozott. Így, az extrakraniálisan sokszor remisszióban lévő betegnél a hosszabb túlélés alatt nagyobb valószínűséggel kialakuló agyi áttétek jelentik a legnagyobb fenyegetést quo ad vitam. Az agyi áttétek általános prognózisa továbbra is meglehetősen kedvezőtlen: 1-2 hónapos túlélés várható kezelés nélkül, csupán palliatív (teljes koponya besugárzás) ellátással - 4-6 hónapos medián túlélésre lehet számítani, a beteg életkorától és funkcionális állapotától, egyéb szisztémás betegségek, és az áttétek számától függően.

Hagyományosan multiplex agyi áttétek esetén a leggyakoribb palliatív 10x3 Gy-el történő teljes koponya besugárzás (WBRT), míg a három, vagy annál kevesebb agyi metasztázis (azaz oligometasztázis) esetén műtéti és/ vagy sugársebészeti kezelés jön szóba WBRT-vel vagy anélkül.

Multiplex és/ vagy nagy térfogatú agyi áttétek esetén, ha az extrakraniális betegség jól kontrollált, szimultán integrált boost kezelés (SIB) alkalmazható, azaz 15 frakcióban az egyes metasztatikus elváltozások fokális dózis kiegészítésével (boost) egyidejűleg WBRT-t (<2,5 Gy / frakció) is végzünk.

Jelen dolgozatban két célzott, átfogó klinikai vizsgálat eredményeit foglaljuk össze, amelyek során releváns klinikai kérdéseket tárgyalunk recidiváló primer agydaganatos és agyi metasztázisos betegek sugárterápiájának optimalizálásáról.

2. Célkitűzés

A tézis első részében:

1) célul tűztük ki az alábbiak vizsgálatát:

- az alacsony frakciódózisú, nagy volumenű re-irradiáció megvalósíthatósága rekuráló gliomákban;
- a reirradiáció biztonságossága és klinikai hatékonysága;
- a reirradiációt befolyásoló klinikai tényezők elemzése.

2) Célunk volt, hogy a SIB-t (15x2,2 Gy WBRT+ 15x0,7 Gy boost) bevezessük az agyi áttétek kezelésében, illetve, hogy egyensúlyt találjunk a túlélés javításában a makroszkopikus áttétek dózisának eszkalálásával, szinkron az intrakraniális kontroll fenntartásával és a kezeléssel összefüggő kognitív hanyatlás valószínűségének csökkentésével; miközben a kezelés időtartamát ésszerű keretek között tartjuk.

Ebben a tézisben az eszkalált dózisú (SIB és WBRT + boost) sugárzáskezelési eredményeket hasonlítottuk össze a WBRT-vel:

- a fent meghatározott fő cél elérhető-e valós életben;
- igazolható-e a dózis eszkalálásának alkalmazhatósága és biztonságossága az agyi áttétek sugárterápiájában;
- melyik az a betegcsoport, amelynél a legnagyobb nyereség érhető el SIB esetén;
- további klinikai tényezők keresése, amelyek jobb eredményt nyújtanak a betegek megfelelő kiválasztásához;
- vajon megvalósítható-e ez a koncepció a rosszabb performance státuszú betegek esetén.

3. Re-irradiáció gliális daganatoknál

3.1 Betegek

2007 és 2018 között az Onkoterápiás Klinikán összesen 55, recidiváló gliális tumor diagnózisával kezelt beteg részesült reirradiációban. A jelen tanulmányt egyetemünk Kutatás-Értékelési Bizottsága által kiadott 4209/2018-SZTE számú etikai engedély alapján végeztük.

Az elsődleges ellátás minden esetben műtét volt. A grade 2 és 3-as agydaganatokban szenvedő betegek posztoperatív sugárterápiában, míg a GBM-es betegek adjuváns kemoirradiációban részesültek, amelyet a temozolomid monoterápia követett a progresszióig. A mágneses rezonancia vizsgálat (MRI) háromhavonta történt. A betegség progresszióját két szakorvos határozta meg egymástól függetlenül. A diagnózis felállításakor a tumor grádusa szövettani értékelésen alapult. Az re-RT időpontjában a szövettani értékelést csak az ismételt műtéteknél végezték el, a fennmaradó betegeknél (műtét nélkül) az osztályozás klinikai és radiológiai értékelésen alapult. A betegek többsége (32 vs. 23) bevacizumab-terápiában részesült.

3.2 Re-irradiáció módszere

A re-irradiáció céltérfogatát a CT és az MRI fúzió alapján határoztuk meg. A betegeket 3 pontos thermoplasztikus maszkkal (ORFIT Industries, NL) immobilizáltuk. A tervezési céltérfogat (PTV) magában foglalta a GTV-t (teljes tumor térfogat), plusz 0,3-1 cm biztonsági zónát. Az re-RT dózis minden esetben 32 Gy volt, 1,6 Gy napi frakcióban, a súlyos neurotoxicitás elkerülése érdekében. A recidiváló glioma helyétől és kiterjedésétől függően 3 DCRT vagy IMRT vagy VMAT (Rapid Arch) terápiás tervet készítettünk.

3.3 Mellékhatások menedzselése mindkét vizsgálat során

A besugárzás során a betegek 12 mg metilprednizolont kaptak az agyödéma megelőzése céljából (PPI/ H₂-receptor blokkolóval és kálium kloriddal), melyet a besugárzás után fokozatosan csökkentettük. A metilprednizolon dózisát az agyödéma okozta koponyaűri nyomásfokozódás tüneteinek megfelelően szükség esetén emeltük.

3.4 Klinikai adatok és statisztikai elemzés a re-irradiáció során

Retrospektív módon értékeltük a teljes túlélést (OS) a diagnózistól és a re-RT első napjától számítva az életkor, Karnofsky performance státusz (KPS), a primer tumor grádusa és a hisztopatológiai típusa, az elsődleges tumor eltávolítás, a GTV és a PTV mérete, a két besugárzás közötti időintervallum, a diagnózis és a második RT között eltelt idő, valamint a másodvonalas bevacizumab kezelés függvényében. Az adatokat Kaplan-Meier statisztikai elemzéssel értékeltük, és egyváltozós, valamint többváltozós elemzéshez COX regressziót alkalmaztunk.

3.5 Re-irradiáció betegek karakterisztikája

A populáció átlagos életkora az elsődleges diagnózis felismerésének időpontjában 39 év volt (11-71 év). A re-irradiációkori átlagos életkor 42 év volt (13-72 év). A diagnózis és az re-RT közötti átlagos időintervallum 47,4 hónap volt (7,3-228 hónap), a két besugárzás közti időintervallum pedig 36 hónap (7,7-232 hónap) volt.

Változók	Betegek száma
Összes beteg száma	55
Nem	
férfi	27
nő	28
KPS	
>70 %	22
≤ 70%	33
Primér szövettani típus	
astrocytoma grade 2	15
oligodendroglioma grade 3	6
anaplasztikus astrocytoma grade 3	6
glioblastoma multiforme	28
Salvage műtét	23
Előző temozolomide terápia	55
MGMT metiláció	
metilált	18
nem-metilált	9
ismeretlen	28

1. táblázat: Re-irradiált betegek jellemzői.

3.6 Eredmények

A re-RT kimenetelét jelentősen befolyásoló legfontosabb tényezők a diagnózis és a második sugárkezelés közötti időintervallum, szövettani grádus, GTV és a KPS voltak.

Változók	n	OS (hónap) elsődleges diagnózis ideje	± SE	p-érték
teljes csoport	55	42,6	2,6	
kezdeti szövettani típus				
grade 2	15	114,8	40,2	p<0,001*
grade 3	12	52,2	9,8	
grade 4	28	30,7	1,3	
Változók	n	OS (hónap) re-RT-től	± SE	p-érték
teljes csoport	55	8,37	1,9	
szövettani típus a re-RT-kor				
grade 2 (n=12) + grade 3 (n=14)	26	10	1,2	p=0,031*
grade 4	29	6	2	
GTV re-RT átlag 118 cm³				
≤ átlag	29	12,9	3,9	p=0,006*
> átlag	23	5,5	0,3	
KPS a re-RT-kor				
≤70%	33	5,6	0,7	p=0,009*
>70%	22	10,4	1,9	
Időintervallum a diagnózis (DG) és re-RT közt				
≤47 hónap	18	6,7	1,6	p=0,029*
> 47 hónap	37	10,2	0,7	
Időintervallum az 1. és 2. RT között				
≤37 hónap	31	6,7	1,5	p=0,05*
>37 hónap	24	10,2	3,7	
PTV re-RT átlag 316 cm³				
≤ átlag	33	10,1	1,5	p=0,246
> átlag	22	5,5	0,4	
Életkor re-irradiációkor				
≤ 40 év	27	8,3	2,2	p=0,704
> 40 év	28	6,6	2,7	
bevacizumab kezelés re-RT előtt				
nem	32	6,5	1,1	p=0,35
igen	23	10,2	0,3	

2. táblázat: Túlélési adatok, *= szignifikáns különbség ($p \leq 0,05$),**3 esetben a GTV értékét nem tudtuk felhasználni (tervezőrendszer váltás miatt nem állt rendelkezésre a retrospektív elemzés során).

3.7 Megbeszélés

Vizsgálatunk során a re-RT-t követő hosszabb túlélés szignifikáns prediktor faktorainak bizonyultak a re-RT-kor jó KPS, a diagnózis és re-RT közt eltelt hosszabb időintervallum, az alacsonyabb tumor grádus mind a diagnózis, mind az re-RT idején. Az re-irradiációkori életkor nem mutatott szignifikáns összefüggést a túléléssel, bár az átlagéletkor 40 év alatt volt. A tumor mérete (azaz GTV) volt az egyik legjelentősebb tényező a pácienseink prognózisában, míg a PTV nagysága nem mutatott szignifikáns kapcsolatot az OS-el. A többváltozós elemzésben egyrészt a rekurráló tumor térfogata maradt a túlélést befolyásoló legerősebb tényező ($p = 0,038$), másrészt az első és második besugárzás közt eltelt időintervallum hossza ($p=0,05$). Betegcsoportunkban a hisztopatológiai grádus szerinti medián túlélés magasabb volt, mint más közölt vizsgálatokban (a medián túlélés 55-60 hónap körüli a grade 2-es és 18-26 hónap a grade 3-as daganatoknál). A terápia következtében a neurológiai tünetek és a KPS javulását tapasztaltuk betegeink 58% -ánál. A kontroll radiológiai képalkotás 44 esetben (78,6%) stabil betegséget vagy részleges remissziót mutatott ki.

4. Sugárkezelés agyi áttétek esetén

4.1 Betegek

2005 és 2013 között az Onkoterápiás Klinikán összesen 468 agyi áttétes (különböző primer rosszindulatú daganatokból eredő) beteget kezeltünk palliatív koponya besugárzással. Jelen tanulmányhoz az etikai engedélyt (886/2006 számon) a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Kutatásetikai Bizottsága adta ki.

4.2 Agyi áttétek kezelésének módszere

A hagyományos megközelítésű teljes koponya besugárzást 10x3 Gy WBRT (EQD2 37,5 Gy) 195 esetben alkalmaztuk (A csoport); 273 esetben WBRT-t boost besugárzás követett. A 10x3 Gy / 18x2Gy WBRT-t 10x2 Gy (EQD2 57,5 Gy / 56 Gy) műtéti üregre (ha az áttét eltávolításra került) vagy a benn lévő áttétre történő boost kezelés követett, a jó KPS-ű és /

vagy jobb várható élettartamú betegeknél (B csoport). Később, szimultán integrált boost besugárzást (SIB: 15x2,2 WBRT + 15x0,7 boost, (WBRT EQD2 33,4Gy, metasztázis EQD2 46,8 Gy)) (C csoport) adtunk, amikor az a XIO TPS által tervezett 3D konformormális technikával alkalmazhatóvá vált. A Boost térfogatát a CT és MRI fúzió tervezése alapján határoztuk meg.

4.3 Adatok elemzése

Retrospektív vizsgálatunk során a teljes túlélés (OS) elemzését a rekurzív partitioning analízis (RPA), a Karnofsky-féle általános állapotot jellemző teljesítmény százalék (KPS), az áttétek száma, a metasztazektómia, a lokalizáció és az elsődleges tumor szövettani jellemzői alapján végeztük el. Az adatokat Kaplan-Meier statisztikai elemzéssel értékeltük. A prognosztikai tényezők multivariációs elemzését a Cox regressziós modell alkalmazásával végeztük.

4.4 Eredmények

A túlélési idő kétszerezését észleltük az A csoporthoz képest az eszkalált dóziscsoportokban ($p < 0,001$). Az OS 3,2-3,3 hónap volt minden tumortípus esetében, ha csak WBRT-t alkalmaztunk. Az OS szignifikánsan különböző volt a tüdőrák és a melanoma esetében a csak WBRT-vel kezelt betegek és az eszkalált dózist kapók között. Szignifikáns OS különbséget nem észleltünk az emlő, a vese és a gyomor-bélrendszeri daganatok esetében.

Az alacsony számú (1-3) agyi áttétek és a többszörös (> 4) áttétek esetén is szignifikáns volt az OS különbség a 30 Gy-t és az eszkalált dózist kapó csoport között. Ha műtétet végeztek, statisztikailag nem volt bizonyítható az OS előnye az eszkalált dózissal ($p = 0,48$), ellentétben a szignifikánsan elhúzódtó túléléssel, metasztazektómia nélkül ($p = 0,002$).

A hosszabb, magasabb teljes dózissal végzett kezelés (SIB vagy a WBRT-t követő boost) szignifikánsan előnyösebb volt a mind a jó, mind a rossz állapotú betegek túlélése szempontjából is.

Ami az RPA 2 és RPA3 kategóriákat illeti, az OS szignifikánsan meghosszabbodott abban az esetben, ha a betegek emelt dózist kaptak, 4,0 vs. 7,7 hónap; ($p = 0,002$) az RPA2 osztályban és 2,6 vs. 4,2 hónap; ($p < 0,0001$) az RPA 3 osztályban. Ha nem végeztek műtétet, a SIB szignifikánsan hosszabb, 6,5 hónapos OS-t eredményezett, szemben a 3,9 hónapos túléléssel, ha az RPA 1-2-es betegek csak WBRT-t kaptak ($p = 0,05$).

Az RPA 3. osztályban az egymást követő vagy késleltetett boost és a szimultán boost hozzáadása a WBRT-hez jelentős OS előnyt eredményezett ($p = 0,001$). A 70% -ot meghaladó KPS-es betegek OS-je, sőt a 70% -nál alacsonyabb KPS-es betegek OS-je egyaránt jobbnak bizonyult azoknál az eseteknél, akik az eszkalált dózist kapták a sima WBRT-vel szemben, (9,4 vs. 4,2 hónap; $p < 0,0001$ és 4,2 vs. 2,6 hónap; $p < 0,0001$).

A multivariációs elemzés három, egymástól független prognosztikai tényezőt mutatott a túlélésre: RPA, műtét és terápiás módszer.

4.5 Megbeszélés

Célkitűzésünk volt multiplex agyi áttétes betegek kezelésében, hogy egyensúlyt találjunk a túlélés javításában a makroszkopikus metasztázisok dózisének emelésével, az intrakraniális kontroll fenntartásával és a kezeléssel összefüggő kognitív funkció hanyatlás valószínűségének csökkentésével, miközben a kezelés időtartamát ésszerű határok között tartjuk. Ezért a viszonylag hosszabb várható élettartamú betegeknél a konformális, teljes agy besugárzás hagyományos frakcionálását, majd követő boost besugárzást alkalmaztuk: $18 \times 2 \text{ Gy} + 10 - 12 \times 2 \text{ Gy}$ 56-60 Gy teljes dóziséig. Később bevezettünk egy rövidített $15 \times 2,2 \text{ Gy}$ teljes agy és egyidejűleg 0,7 Gy boost (a makroszkópos daganatra vagy a tumorágyra) sémát. Ez a technika lehetővé tette akár 10-12 metasztázis bevonását a boost térfogatába, és csak 3 hétig tartott. Alkalmazhatónak bizonyult rosszabb állapotú betegek számára is.

Nagyszámú beteg adatait felölelő retrospektív elemzésünk megerősítette a betegek túlélésének jelentős javulását, a többgócú áttétes betegek esetén a hosszú és rövidített (SIB) kezelési módszer közötti különbség nélkül. Ez a WBRT-vel szembeni lényeges túlélés javulás nemcsak az oligometasztatikus betegségek, hanem a multiplex áttétű (> 4) betegek esetében is egyaránt megmutatkozott. Súlyos mellékhatást a kezelés alatt nem észleltünk.

Arra törekedtünk, hogy a vizsgálat visszatekintő természetéből eredő korlátait kompenzáljuk hasonló prognosztikai csoportok képzésével, a betegpopuláció retrospektív felosztásával, mely nem pótolja teljes mértékben a prospektív beteg-beválasztás hiányát. A késői neurotoxicitás mérésére nem volt lehetőség, ez jelentősen emelte volna az objektív értékelést. A tanulmány erőssége viszont, a bevont betegek nagy száma. Ez lehetővé tette a megfelelő statisztikai értékelést, és a három kezelési megközelítés túlélésre gyakorolt hatásának megbízható meghatározását. Célunk volt, hogy megvizsgáljuk a SIB megvalósíthatóságát 15 frakcióban olyan betegek esetében is, akiknél negatív, ill. halmozott negatív prognosztikai tényezők állnak fenn. Elemzésünk adatai alapján egyértelműen az a következtetés vonható le,

hogy az alacsonyabb WBRT-frakció dózis egyidejű boost kezeléssel alkalmazható rosszabb prognózisú betegek esetén is.

Megállapítható, hogy RPA2 és RPA3 kategóriájú nagy betegszámú tanulmányunk dokumentálja az intenzívebb besugárzási sémák túlélési előnyét, amely nagy jelentőséggel bír a napi klinikai döntések szempontjából, még rossz állapotú betegek esetében is (KPS <70%).

5. Megállapítások és következtetések

5.1 Főbb megállapítások a gliális daganatok re-irradiációjáról

A dolgozat első felében, a sugárterápia optimalizálása során azt a kérdést vizsgáltam, hogy a gliális tumorok újbóli besugárzása elfogadható-e, miközben a káros hatásokat és szövődeményeket a lehető legkisebb mértéken tarjuk és ezzel szinkron a betegek életminőségét is figyelembe vesszük. A szakirodalom nem egybehangzó a sugárterápiás tervezés során kontúrozandó recidiváló daganat megfelelő céltérfogat-méretével kapcsolatban. Reoperáció esetén, a műtéti üreg céltérfogatba történő berajzolásával együtt megvizsgáltuk a nagy térfogatú re- RT lehetőségét, azon túl, hogy miként lehet kiválasztani a megfelelő betegcsoportot az újbóli besugárzáshoz.

- (1) Kisebb rekurrens daganatméret, jobb KPS, hosszabb intervallum a diagnózis és a re-RT, valamint az első és második besugárzás közt, és az alacsonyabb tumor grádus egyaránt prediktora a re-RT jobb kimenetelének.
- (2) Sugárzással összefüggő súlyos, nemkívánatos eseményeket nem figyeltünk meg, és a reirradiáció az esetek többségében javította a betegek általános állapotát és a neurológiai tüneteket.
- (3) A nagy térfogatú rekurráló gliomák alacsony frakciódózisú, újbóli besugárzása szelektált betegcsoportban biztonságosnak és klinikailag előnyösnek bizonyult.

5.2 Főbb megállapítások a dózis eszkalált besugárzási módszerről agyi áttétek esetében

A tézis második részében arra törekedtünk, hogy meghatározzuk a megfelelő teljes besugárzási térfogatókat, és dózisokat agyi áttétek esetén. Továbbá, ha a boost kezelést választottunk, megvizsgáltuk, hogy WBRT-vel együtt vagy bizonyos késéssel kell-e végrehajtani. A legrövidebb, leghatékonyabb és legkíméletesebb technika a WBRT + boost adására a SIB technika bizonyult.

- (1) Nagy betegszámú vizsgálatunk megerősítette a sugárkezelés eszkalálásának a kivitelezhetőségét és biztonságosságát agyi áttétek esetén.
- (2) Primer tüdő daganatos és melanomás betegek agyi áttétei SIB kezelése szignifikáns előnyt jelentett túlélés szempontjából.
- (3) RPA2, 3 osztályú betegeknél, és akiknél nem történt metasztazektómia, a metasztázis eszkalált dózisú besugárzása növelte a teljes túlélést.
- (4) Az RT intenzitása javította az agyi áttétekben szenvedő teljes betegcsoport túlélési eredményét.
- (5) A dózisemelés koncepciója megvalósíthatónak és előnyösnek bizonyult a jó, és csökkent általános állapotú betegek számára egyaránt.

6. Köszönetnyilvánítás

Első helyen szeretném köszönetemet kifejezni doktori témavezetőmnek, **Hideghéty Katalin Professzor Asszonynak**, aki támogatásával és bátorításával segítette doktori értekezésem elkészítését. Türelme, útmutatása és motiváló biztatása végigkísérte kutatómunkámat és a doktori tézis elkészítését egyaránt.

Különösen hálás vagyok az Onkoterápiás Klinika korábbi vezetőjének, **Kahán Zsuzsanna Professzor Asszonynak**, valamint jelenlegi vezetőjének, **Oláh Judit Professzor Asszonynak**, akik kutatómunkám elvégzéséhez szükséges támogató környezetet és munkakörülményeket biztosították számomra.

Köszönettel tartozom **Darázs Barbarának** és **Varga Zoltánnak** a statisztikai elemzésben nyújtott segítségükért, és fantasztikus fizikus csapatunk minden egyes tagjának, különösen **Fodor Emesének**, a tudományos munkámhoz nyújtott felbecsülhetetlen segítségért.

Lekötelezettje vagyok radiológusainknak, **Dr. Cserhádi Adrienne-nek** és **Dr. Csomor Angélának**, magas szakmai szintű munkájukért és hihetetlen alaposságukért, amellyel értékelték és újraértékelték betegeink képalkotó vizsgálati felvételeit, és útmutatásukkal segítették a sugárterápiás kontúrozó munkát.

Rendkívül hálás vagyok **minden kollégámnak az Onkoterápiás Klinikán**, szakorvosainknak és szakorvos-jelöltjeinknek, asszisztenseinknek és nővéreinknek, ápolóinknak betegellátó munkánkban való részvételükért és mindig kedves segítségükért.

Külön köszönetemet fejezem ki **a neuro-onkoteam-nek**, különösen **idegsebész kollégáimnak**, agyi áttétes betegeink multimodális kezelésében való részvételükért.

Végül, de nem utolsósorban, tiszta szívemből köszönöm **családom és barátaim** feltétel nélküli szeretetét, törődését és végtelen türelmét, valamint férjem, **Dr. Weiczner Roland** támogatását és segítségét, nélküle ez a doktori értekezés nem készülhetett volna el.