

Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola

Adaptív sugárterápia különböző tumorlokalizációkban

PhD Tézis

Dr. Végváry Zoltán

Témavezető:

Prof. Dr. Hideghéty Katalin, PhD, Habil



Szeged

2025

1. Bevezetés

Az adaptív sugárterápiás (ART) módszerek alkalmazása a sugárterápia fejlődését célzó kutatások középpontjában áll az elmúlt három évtizedben. Ehhez a fejlődéshez számos tényező hozzájárult, melyek közül kiemelkedő jelentőséggel bír a modern képi ellenőrzés bevezetése a kezelések során. Napjainkban a képvezérelt adaptív sugárterápiás (IGART) technikákat széles körben alkalmazzák különböző tumorlokalizációk esetében, többek között a glioblastoma (GBM) és a lokálisan előrehaladott méhnyakrák (LACC) ellátásában is.

A korszerű térfogati képalkotó eljárások megjelenése lehetővé tette, hogy a sugárkezelés (RT) előtt és annak folyamata során nagy felbontással detektáljuk és kövessük a célterületeket és az ép agyi struktúrákat. Számos tanulmány vizsgálta a kritikus szervek térbeli és dózisbeli változásait különböző daganattípusok kezelése során, azonban az agyi besugárzással kapcsolatban lényegesen kevesebb kutatás történt, miként az agy anatómiai állandósága - a koponya zárt tere és a szervmozgás hiánya miatt - jelentős. Mindazonáltal feltételezhető, hogy a daganat térfogata, a műtési üreg, a peritumorális régió és több érzékeny agyi struktúra lassú, de egyértelmű változásokon megy keresztül (például vérzés, ödéma, anatómiai képletek elmozdulása) a RT-hez kapcsolódó reakciók és a reziduális daganatválasz következtében. Az ilyen anatómiai változások jelentősége a kezelés során tovább nő, ha a dóziselőírás egyre több szervrészt [célterületekre és védendő szervekre (OAR)] terjed ki. A GBM olyan daganat, amely agresszíven terjed a környező szövetekbe, infiltrálja azokat, és az agy különböző területeire is továbbterjed. A klinikai célterület (CTV) meghatározása a posztoperatív képalkotás alapján ezért rendkívül nehéz feladat. Az utóbbi időben fejlett metszetképalkotó eljárásokat javasolnak a daganattömeg térfogatának meghatározására, ilyenek a különböző mágneses rezonancia képalkotási (MRI) szekvenciák és aminosav-alapú pozitronemissziós tomográfias (PET) felvételek. Ezek a képalkotó stratégiák támogatják az ART munkafolyamatokat, amelyek figyelembe veszik a dinamikus anatómiai és biológiai változásokat, ezáltal javítva a kezelés precizitását és a terápiás eredményeket. A RT során végzett ismételt képalkotás hozzájárul a tervezési céltérfogat (PTV) pontosabb meghatározásához is; a műtét utáni változások, például az ödéma és a műtési üreg alakulása idővel hajlamos stabilizálódni, ami lehetővé teszi a reziduális daganat tisztább megjelenítését. Míg a GBM kezelése során az ismételt képalkotás jelentőségét hangsúlyozzák, mint ART megközelítés, addig a méhnyakrák esetében az adaptív besugárzás talán még kifejezettebb szereppel bír. Ez a betegség továbbra is jelentős népegészségügyi probléma, valamint a

daganatos megbetegedések okozta morbiditás és mortalitás egyik fő oka. A RT - különösen az IGART alkalmazása - kulcsfontosságú szerepet játszik a terápiás eredmények javításában. Becslések szerint az IGART technika bevezetésével a lokoregionális betegségben szenvedő betegek 5 éves betegségmentes túlélése meghaladja a 90%-ot. Amíg a korai stádiumú méhnyakrák műtéttel vagy bizonyos esetekben önmagában sugárterápiával is gyógyítható, LACC esetén a standard kuratív kezelés a konkomitáns kemoradioterápia (CRT). Az intrakavitális (IC) vagy kombinált intrakavitális/intersticiális (IC/IS) brachyterápia (BT) az elmúlt évtizedben az IGART megközelítés kulcselemévé vált. Az MRI-alapú képvezérelt adaptív brachyterápia (IGABT) a kiváló lágyrész-felbontás révén - amely kiegészítő információt nyújt a reziduális daganat kiterjedéséről, a környezeti infiltrációról és a környező ép anatómiai struktúrákról - mára arany standardnak tekinthető LACC kuratív kezelésében. Az EMBRACE-II vizsgálatot 2016-ban indították, mint az első prospektív, multicentrikus, intervenciós tanulmány, amelynek célja egy egységes célterület-meghatározási koncepció és dóziselőírási protokoll meghatározása MRI-vezérelt IGABT esetén a hatékonyság további javítása, valamint a kezeléssel összefüggő közepes és súlyos fokú toxicitás csökkentése érdekében. Mivel az MRI-vezérelt IGABT egyénre szabottan inhomogén dóziseloszlást biztosít, valamint lehetőséget ad a dóziselérésre nagy és szabálytalan alakú térfogatokban a komplex applikátor-elrendezések és a 3D-tervezés alapján, ez a kifinomult technika kiemelkedő eredményeket tesz lehetővé, amit a korábbi EMBRACE-vizsgálatok kiváló klinikai kimenetelei is alátámasztanak.

2. Célkitűzések

2.1. Az intézményi protokoll értékelése és validálása a célterület meghatározására vonatkozóan high-grade gliomák besugárzása kapcsán, különös tekintettel a multimodális képalkotás integrációjára és az adaptív tervezési stratégiák alkalmazására.

2.2. A posztoperatív RT-paraméterek - különösen a GTV és PTV - és a klinikai kimenetel, valamint a teljes túlélés (OS) közötti összefüggés elemzése „high-grade” gliomával diagnosztizált betegek esetében.

2.3. A megismételt CT/MRI alkalmazásának vizsgálata kétfázisú RT során, valamint a céltérfogat-kijelölés adaptációja az újratervezéshez posztoperatív/kuratív CRT alatt GBM-val kezelt betegek esetében, továbbá az észlelt változások dóziseloszlásra és klinikai kimenetelre gyakorolt hatásának értékelése.

2.4. Első eredményeink elemzése a dóziseloszlás és a kezeléssel összefüggő toxicitás szempontjából LACC diagnózisa kapcsán kuratív CRT-val és IGABT boosttal kezelt betegeknél az alkalmazott BT technika (MRI-alapú vs. nem MRI-alapú) összehasonlításában.

3. Betegek és módszerek

3.1. Adaptív sugárterápia glioblastoma multiforme esetén – hatása a betegség kimenetelére

3.1.1. A vizsgálat jellemzői

Retrospektív elemzésünkbe szövettanilag GBM-mel diagnosztizált betegek kerültek beválogatásra, akik idegsebészeti beavatkozást (biopszia vagy daganateltávolító műtét) követően posztoperatív/kuratív CRT-ben részesültek. A betegek a RT ideje alatt napi 75 mg/m² temozolomidot kaptak, a 60 Gy összdózis két fázisban került leadásra (40 Gy + ismételt tervezés CT/MRI alapján 20 Gy boost), konvencionális, 2 Gy-es napi frakcionálással.

3.1.2. Kontúrozás és besugárzás-tervezés

A betegeket egyénre szabott, hárompontos termoplasztikus maszkkal pozícionáltuk és rögzítettük, majd fekvő helyzetben, ≤ 5 mm szeletvastagságú besugárzás-tervezési CT felvételt készítettünk. Az elsődleges CT-n a GTV és PTV meghatározását pre- és posztoperatív MRI felvételek felhasználásával végeztük. A képi regisztráció és kontúrozás Advantage SIM szoftverrel (v4.7; General Electric Healthcare, Chicago, IL, USA) történt. A kontúrozás a CT-axialis rekonstrukcióin valósult meg előzetes MRI–CT képfúziót követően. A PTV margót a preoperatív gadolinium-kontrasztos T1-súlyozott MRI-szekvencián látható GTV körül az aktuális RTOG-irányelvek alapján, intézeti protokollunk szerint határoztuk meg. A GTV körül 20 mm-es margót hoztunk létre, amely magába foglalta a posztoperatív T2-FLAIR MRI alapján meghatározott peritumorális ödémát. Kiterjedt vizenyő esetén a margót individuálisan módosítottuk. Az összes tervet a Xio Planning Systemben (v4.7; Elekta, Stockholm, Svédország) készítettük és optimalizáltuk. A PTV-t 3D konformális technikával vagy intenzitásmodulált RT-val (IMRT) kezeltük 40 Gy-ig (20 frakció), rendszeres pozícióellenőrzéssel a portális képalkotás vagy kúpsugaras CT (CBCT) felhasználásával. Az első kezelési szakaszt követően megismételt tervezési CT-t, újabban pedig ismételt MRI-t végeztünk. Az adaptív GTV1 és PTV1 meghatározás az ismételt tervezési CT alapján történt; MRI esetén képi regisztrációval vittük át a kontúrokat a CT-re. A PTV1-et a GTV1 köré definiált 10 mm-es margóval jelöltük ki. A PTV1 térfogatot 3D konformális RT-val/IMRT-val kezeltük további 20 Gy dóziséig (10 frakció).

3.1.3. Statisztikai elemzés

A vizsgálat elsődleges végpontjai az OS és a célterület-paraméterek közötti összefüggés voltak. Az OS-t a szövettani diagnózis dátumától számítottuk a bármely okból bekövetkezett haláláig. Azokat a betegeket, akiknél egyik idő alapú végpont sem következett be, az utolsó kontroll dátumánál cenzúráztuk. A túlélési görbéket és a medián túlélést a Kaplan–Meier-módszerrel becsültük, a csoportok összehasonlítása „log-rank” teszttel történt. A sugárterápiás paraméterek és az OS közötti összefüggést Cox-modell alkalmazásával vizsgáltuk. Azok a változók, amelyek univariáns elemzésben $p < 0,05$ értéket mutattak, bekerültek a multivariáns modellbe. A statisztikai elemzéshez az SPSS v20 szoftvert (IBM, Armonk, NY, USA) alkalmaztuk, a szignifikanciahatár $p < 0,05$ értékkel került megállapításra.

3.2. Lokálisan előrehaladott méhnyakrák MRI-alapú képvezérelt adaptív brachyterápiája a klinikai gyakorlatban: egy intézmény tapasztalata

3.2.1. Háttér

Az IGART technika rutinszerű alkalmazását 2015 végén vezettük be intézetünkben LACC betegek definitív CRT-val való kezelése során. Következő lépésként célunk volt az EMBRACE-II protokoll ajánlásainak adaptálása a klinikai gyakorlatba. Különböző okokból nem minden beteg kapott MRI-alapú IGABT-t az ellátás során. Retrospektív vizsgálatunk célja az RT-vel kapcsolatos paraméterek és az új intézeti eljárásrend megvalósíthatóságának elemzése volt a kezeléssel összefüggő akut toxicitás figyelembe vételével, két betegcsoport összehasonlításával (MRI-alapú IGABT vs. csak CT-alapú, nem MRI-alapú BT boost) LACC definitív kezelésének részeként. A beválasztási kritériumok az International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 2009 IB–IVA stádiumbeosztásán alapultak, és magukban foglalták a szövettanilag igazolt laphámrákot, adenosquamos carcinomát vagy adenocarcinomát, valamint a kuratív CRT és BT komplettálását. Minden betegnél nőgyógyászati vizsgálat, szükség esetén cisztoszkópia és/vagy rektoszkópia, valamint kismedencei staging MRI történt. Továbbá diagnosztikus PET/CT-t készült a nyirokcsomó-érintettség pontos megítélése és a távoli áttét kizárása céljából. A CRT ötödik hetében második kismedencei MRI készült a tumorválasz le mérésére a BT boost előtt, a jobb vizualizáció érdekében hüvelyi kontrasztanyag-feltöltés alkalmazásával.

3.2.2. Teleterápiás technika

A külső besugárzás (EBRT) során valamennyi betegnél azonos besugárzás-tervezési és kezelési eljárásrendet alkalmaztunk. A betegeket arra kértük, hogy a tervezési CT és minden besugárzási alkalom előtt még ürítsenek székletet. A hólyag protokoll részeként először pedig vizeletürítés került elrendelésre, majd 30 percen belül 500 ml vizet kellett elfogyasztani. A betegeket az All In One (AIO) Solution (Orfit, Wijnegem, Belgium) has+medence modulján pozícionáltuk, és a Pelvicast Systemmel (Orfit, Wijnegem, Belgium) rögzítettük. Ezt követően három sorozat natív CT felvétel készült (GE Healthcare Discovery™ RT CT, GE Healthcare, Chicago, IL, USA) a vesék felső pólusától az inguinalis régiók disztális széléig üres (0 perc), közepesen telt (30 perc) és teli (45 perc) hólyag mellett. A diagnosztikus T2-súlyozott MRI- és PET/CT-felvételeket a tervezési CT-vel fuzionáltuk a pontosabb céltérfogat-kijelölés érdekében. A célterületek kontúrozását az EMBRACE-II vizsgálat irányelvei alapján végeztük. A kumulatív EBRT + IGABT 2 Gy/frakció ekvivalens dózist (EQD2) a lineáris–kvadrátikus modellel számítottuk ($\alpha/\beta = 10$ a célterületekre, $\alpha/\beta = 3$ az OAR-ra). A PTV-re összesen 45 Gy dózis került leadásra, 1,8 Gy napi frakcionálással. A kóros nyirokcsomókra szimultán integrált boost (SIB) dózist alkalmaztunk: 55 Gy összdózis formájában a parailiacalis (PIL) régió érintettsége estén, és 57,5 Gy-t ha a paraaorticus (PAO) régió volt érintett. A kezeléseket hólyag protokoll szerint, közepesen telt hólyaggal végeztük. Minden esetben 5- vagy 7-mezős inverz IMRT tervezési technikát alkalmaztunk az Eclipse v13.6 tervezőrendszerrel (Varian Oncology Systems, Palo Alto, CA, USA). A besugárzást Varian TrueBeamSTx vagy VitalBeam (Varian Oncology Systems, Palo Alto, CA, USA) lineáris gyorsítóval végeztük, nagyfelbontású (HD) 120 vagy Millennium120 mutlíleaf kollimátorral, napi CBCT-ellenőrzéssel és a csontos anatómia alapján történő korrekcióval.

3.2.3. Konkomittáns kemoterápia

Az EBRT alatt összesen öt ciklus, heti 40 mg/m² dózisú ciszplatin kemoterápiában részesültek a betegek. A dóziscsökkentéséről vagy a kemoterápia felfüggesztéséről a vérkép és a vesefunkció folyamatos ellenőrzése alapján döntöttünk, az eGFR (Cockcroft–Gault formula) számításával.

3.2.4. Brachyterápiás technika

A CRT befejezése után a betegek három vagy négy BT boost kezelésben részesültek, a különböző célterületek kumulatív dózisa és az OAR dóziskorlátok figyelembe vételével. Amennyiben előre kalkulálható volt, hogy a negyedik BT kezelésnél túllépne az OAR

„kemény” dóziskorlátját, a boost dózist csak három ülésben adtuk le. A cél az volt, hogy két frakciót egymást követő napokon, majd a további kettőt egy hét elteltével megkapják a betegek annak érdekében, hogy az egész RT protokoll 50 napon belül befejeződjön. A BT kezelések előtt beöntést végeztünk. Foley-katéter került felhelyezésre a hólyagba, majd 50–100 ml fiziológiás sóoldattal töltöttük a hólyagot, és ezt a térfogatot a kezelés alatt fenntartottuk a reprodukálhatóság érdekében. IC kezelés esetén minor opiát (tramadol) és izomlazító premedikációban részesültek a betegek 20 perccel az applikáció előtt. IC/IS eljárásnál epidurális analgéziát alkalmaztunk, amelyet fenntartottunk, ha az applikátorok és a tűk a következő napi BT ülésre is bent maradtak. IC/IS BT-t kizárólag az MRI-alapú IGABT csoportban végeztünk, ha jelentősebb reziduális tumorvolumen vagy parametrium infiltráció volt jelen a BT idején. A nem MRI-alapú BT-csoportban csak IC technika került alkalmazásra. Minden betegnél CT- és MRI-kompatibilis Ring vagy 3D Interstitial Ring applikátorkészletet (Varian Oncology Systems) használtunk. Az applikátor pontos pozícióját hüvelyi tamponálással biztosítottuk, amely a végbélet és a hólyagot eltolta, és az applikátort a cervixhez rögzítette. A tamponálást ultrahang-géllal töltöttük fel, hogy a tervezés során jól megkülönböztethető legyen a hüvelytől. Az applikátort ragasztópólyával is rögzítettük a beteg testéhez. A betegeket speciális CT/MR-kompatibilis hordágyon (Spinal board BAR025, Fazzini, Olaszország) szállítottuk, amely kényelmes fekvő helyzetet biztosított a teljes eljárás során, beleértve a tervezési képzést és magát a kezelést is. Az applikátor(ok) behelyezése után minden esetben natív CT-sorozatot készítettünk (2,5 mm szeletvastagsággal) biztonsági okból és az applikátor helyzetének ellenőrzésére. Az MRI-alapú, egyénre szabott IGABT-t kapó betegeknél behelyezett applikátor mellett legalább az első és harmadik BT kezelés előtt történt MRI. A CT- és MRI-képeket a lágyrészek rigid regisztrációjával fuzionáltuk a minőségellenőrzés és tervezés céljából. Az adaptív célterület-meghatározás és tervezési célkitűzések az ICRU 89 ajánlásoknak megfelelően történtek. Az alábbi céltérfogatok és OAR-ek kijelölését végeztük: reziduális GTV (GTVres), „high-risk” CTV (CTVHR), vékonybél, hólyag, szigmbél és végbél. A dózisregisztrációhoz a jobb és bal A-pontot is definiáltuk. A CTVHR, GTVres és az OAR-ek kontúrozása applikátor „in-situ” T2-súlyozott MRI-szekvencián történt. A legutóbbi tervezési MRI-t újra felhasználtuk a szegmentáláshoz, amennyiben a második és/vagy negyedik BT-frakció CT-alapú volt. A nem MRI-alapú BT csoportban a natív CT-t használtuk a kontúrozáshoz, melynek során a korábbi (diagnosztikus és BT előtti) MRI-ket felhasználtuk a célterület pontosításához. A CTVHR és OAR-ek kontúrozása a GYN GEC-ESTRO irányelvekhez igazodott, de GTVres nem került rajzolásra. Az EBRT ötödik hetében készült MRI segítette a célterület meghatározását CT-MRI fúzió

nélkül. A besugárzás-tervezés a BrachyVision TPS v13.6 rendszerben (Varian Oncology Systems) történt. Az optimalizálásnál először a rendszer beépített automatikus funkcióját alkalmaztuk, majd az individuális anatómiai viszonyok figyelembevételével manuálisan korrigáltuk a tervet. Minden beteget Varian Gammamed Plus iX „high-dose rate” (HDR) utántöltő készülékkel kezeltünk.

3.2.5. Toxicitás regisztrálása

A kezeléssel összefüggő akut mellékhatásokat hetente regisztráltuk a Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v4.0) alapján. A klinikai adatgyűjtés kiterjedt a kezeléssel összefüggő korai bőr-, gasztrointesztinális-, genitourinális- és hematológiai toxicitásra, valamint a vesefunkció-romlásra; minden esetben az adott kategórián belül a legrosszabb toxicitási fokozatot vettük figyelembe.

3.2.6. MRI-alapú kvantitatív tumorregresszió értékelés

A T2-súlyozott MRI-sorozatok alapján kvantitatív tumorregresszió analízist végeztünk az MRI-alapú IGABT csoportban a kezelés folyamata alatt. A kiindulási GTV-t (GTVinit) az első diagnosztikus MRI alapján, a GTVres térfogatait pedig a BT előtti MRI-n és az applikátor „in-situ” MRI sorozatokon határoztuk meg.

3.2.7. Statisztikai elemzés

A folytonos adatokat átlag $\pm$ szórás (SD) formájában adtuk meg. A két csoport daganatjellemzőit független mintás t-próbával hasonlítottuk össze a folytonos, és Khi-négyzet próbával a kategorikus változók esetén. A különböző dózisparaméterek csoportok közötti összehasonlítására szintén független mintás t-próbát alkalmaztunk. A statisztikai elemzést IBM SPSS Statistics v26.0 szoftverrel végeztük (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). A $p < 0,05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

4. Eredmények

4.1. Adaptív sugárterápia glioblastoma multiforme esetén – hatása a betegség kimenetelére

A Szegedi Tudományegyetem Onkoterápiás Klinikáján 2013. január és 2016. június között 43 GBM diagnózissal kezelt beteg adatait elemeztük retrospektív vizsgálatunk során. A 43 beteg (19 férfi és 24 nő) átlagéletkora 58,6 év volt (tartomány: 12–85 év). A betegek közül 39-en a RT ideje alatt konkomitáns temozolomid kemoterápiát kaptak, majd temozolomid monoterápiában részesültek, míg négy beteg csak RT-t kapott. Minden betegnél idegsebészeti

beavatkozás történt, a daganat típusát szövettan igazolta. A teljes betegcsoportban a műtéti eltávolítás mértéke legtöbbször szubtotális reszekció volt ($N=27$). Az elemzéshez az O-6 metilguanin DNS-metiltranszferáz (MGMT) státusz 33/43 tumormintánál állt rendelkezésre, melyek közül 17 volt immunhisztokémiával promóter metiláltnak definiálva. A műtét utáni besugárzás-tervezési CT-ig eltelt átlagos idő 2,8 hét volt (tartomány: 0,7–5,1 hét). A RT általában 1 héttel a tervezési CT után indult, vizsgálatunkban a műtét és a CRT megkezdése között átlagosan 29,1 nap telt el (tartomány: 5–59 nap). Minden betegnél készült további (másodlagos) újratervezési CT/MRI (átlag: 3,9 hét, tartomány: 3,7–4,0 hét) a RT kezdete után [átlagosan 7,7 hét (tartomány: 5,3–14,3 hét) a műtétet követően], amelyet az első tervezési CT-hez regisztráltunk.

A kiindulási GTV volumene erős, fordított összefüggést mutatott az OS-sel. A Kaplan–Meier elemzéshez a betegeket a GTV átlagértéke szerint két csoportra osztottuk: $\leq 99 \text{ cm}^3$ és $>99 \text{ cm}^3$. A medián OS 25,33 hónap volt (95% CI = 19,59–35,27 hónap) az első csoportban és 15,21 hónap (95% CI = 10,82–22,27 hónap) a másodikban, kockázati arány (HR): 1,006 (95% CI = 1,00–1,01; $p=0,031$). A PTV - az átlagértéket határként használva - nem mutatott összefüggést az OS-sel. A medián OS 15,21 hónap (95% CI = 15,06–31,34 hónap) volt az első csoportban és 19,12 hónap (95% CI = 15,64–28,67 hónap) a másodikban, HR = 1,001 (95% CI = 0,99–1,01; $p=0,910$). A RT során bekövetkező anatómiai változásokat, és tumorvolumen növekedést vagy -csökkenést regisztráltuk. A GTV térfogatváltozása ($\Delta\text{GTV} = \text{GTV}_1 - \text{GTV}$) összefüggött az OS-sel. A medián OS 25,33 hónap (95% CI = 21,68–35,28 hónap) volt a $\Delta\text{GTV} < 0 \text{ cm}^3$ csoportban (GTV regresszió), és 11,10 hónap (95% CI = 10,63–22,69 hónap) a $\Delta\text{GTV} \geq 0 \text{ cm}^3$ csoportban (nincs változás vagy progresszió), HR = 1,006 (95% CI = 0,99–1,01; $p=0,040$). A PTV újra kontúrozása és változása is szignifikánsan eltért a két csoportban: $\Delta\text{PTV} \leq 183 \text{ cm}^3$ és $\Delta\text{PTV} > 183 \text{ cm}^3$. A medián OS 12,06 hónap (95% CI = 11,63–22,91 hónap) volt az első csoportban, és 28,98 hónap (95% CI = 22,36–38,82 hónap) a másodikban, HR = 1,001 (95% CI = 0,99–1,01; $p=0,026$). A műtét típusa jelentős hatással volt a túlélésre: a biopszián átesett betegek átlagos túlélése 6,97 hónap, szubtotális reszekció esetén 20,5 hónap, míg teljes daganateltávolításnál 25,33 hónap volt ($p=0,009$). A műtét és a CRT kezdete közötti időt Kaplan–Meier elemzéssel vizsgálva kiderült, hogy a 27 napon belül megkezdett CRT szignifikánsan magasabb átlagos OS-t eredményezett (26,48 vs. 15,21 hónap; $p=0,046$). Eredményeink azt mutatták, hogy az MGMT promóter metilációja szignifikánsan hosszabb OS-sel társult. A medián OS 7,03 hónap (95% CI = 7,58–18,44) volt nem metilált MGMT-promóter szakasz esetén ($\leq 40\%$), és 26,48 hónap (95% CI = 19,54–35,86) a $>40\%$ -ban metiláltnaknál, HR = 1,017 (95% CI = 0,99–1,03; $p=0,027$). A magasabb posztoperatív KPS státusszal rendelkező

betegek (KPS >60%) szintén hosszabb OS-t mutattak: 38,31 hónap (95% CI = 27,46–42,01) vs. 11,10 hónap (95% CI = 10,11–17,75) a másik csoportban, HR = 0,949 (95% CI = 0,92–0,97; $p < 0,001$).

4.2. Lokálisan előrehaladott méhnyakrák MRI-alapú képvezérelt adaptív brachyterápiája a klinikai gyakorlatban: egy intézmény tapasztalata

Retrospektív vizsgálatunkban a Szegedi Tudományegyetem Onkoterápiás Klinikáján 2016. február és 2022. augusztus között definitív CRT-ban és IGABT boostban részesült 50 LACC beteg klinikai adatait értékeltük. A betegek átlagéletkora ($\pm$ SD) $52,7 \pm 12,6$ év volt (tartomány: 26–83 év). A medián ($\pm$ SD) teljes kezelési idő $53,8 \pm 9,9$ nap (tartomány: 42–81 nap) volt. Valamennyi beteg FIGO IB–IIIB stádiumú daganattal lett diagnosztizálva, 22 betegnél (44,0%) negatív nyirokcsomó-státuszt detektáltunk, míg 28 betegnél (56,0%) N1 betegséget diagnosztizáltunk. Az esetek túlnyomó többségénél, 43 betegnél (86,0%) laphámrák, hét betegnél (14,0%) adenocarcinoma szövettana igazolódott. A vizsgálati csoport kétharmadánál a daganat grádusa 2–3 volt. Az 50 betegből 43 (86,0%) befejezte a tervezett öt kemoterápiás ciklust, míg hét beteg (14,0%) csak négy ciklus ciszplatint kapott. Az MRI-alapú IGABT csoportban (24 beteg) nyolc beteg kombinált IC/IS IGABT kezelésben részesült. Összesen hat beteg kapott csak három BT kezelést az OAR-dóziskorlátok miatt: egy az MRI-alapú csoportban, öt a CT-alapú csoportban. A két vizsgálati csoport között a szövettan, grádus, FIGO-stádium és nyirokcsomó-státusz jól kiegyensúlyozott volt. A célterület-jellemzők sem különböztek: azonos EBRT-technika mellett nem találtunk szignifikáns különbséget a PTV45, PTV-N, CTV-N_PIL vagy CTV-N_PAO lefedettségében.

Annak ellenére, hogy a CTVHR térfogatok hasonlóak voltak, a BT során regisztrált D90 dózis szignifikánsan magasabb volt az MRI-alapú IGABT csoportban, mint a nem MRI-alapú kohorszban ($7,37 \pm 0,55$ Gy vs. $6,87 \pm 0,84$ Gy; $p = 0,015$). A CTVHR D98 dózisa erős tendenciát mutattak az MRI-alapú technika javára ($6,16 \pm 0,59$ Gy vs. $5,72 \pm 0,95$ Gy; $p = 0,051$). A kumulatív CTVHR dózis (D90 és D98) szintén szignifikánsan magasabb volt az MRI-alapú csoportban (D90: $86,64 \pm 4,76$ Gy vs. $81,56 \pm 8,29$ Gy; $p = 0,011$ és D98: $77,23 \pm 4,39$ Gy vs. $73,40 \pm 7,80$ Gy; $p = 0,037$). Az A-pontok dózisa nem különböztek. Az MRI-alapú IGABT csoportban a GTVres volumenre frakciónként átlagosan $8,01 \pm 1,15$ Gy D98 dózist adtunk le (tartomány: 5,3–10,2 Gy), kumulatíván pedig EQD2 $90,08 \pm 11,99$ Gy-t. Az MRI-alapú IGABT csoporton belül a BT technika (csak IC vs. IC/IS) szerint nem találtunk dóziskülönbséget sem a CTVHR, sem a GTVres tekintetében.

A hólyag, végbél és szigmabél dózisa nem különböztek a két csoportban. Érdekes módon a vékonybélre jutó dózis szignifikánsan alacsonyabb volt a második csoportban, akár a frakciónkénti, akár az EBRT+BT kumulatív dózist néztük. Az MRI-alapú IGABT kohorszban az OAR dózisek időben nem változtak.

A kezeléssel összefüggő mellékhatások tekintetében a leggyakoribb akut toxicitás (bármely fokozatban) a hányinger, leukopénia és neutropénia volt mindkét csoportban. Súlyos (3–4. fokozatú) mellékhatást nem regisztráltunk. Súlyos fokú toxicitás miatt a kuratív kezelés megszakítására nem volt szükség egyetlen betegnél sem.

5. Megbeszélés

5.1. Adaptív sugárterápia glioblastoma multiforme esetén – hatása a betegség kimenetelére

Az irodalmi adatokkal összhangban eredményeink megerősítik az általános prognosztikai tényezők hatását a betegség kimenetelére. A magasabb KPS, a kiterjedtebb tumorreszekció és a metilált MGMT-promóter státusz hosszabb túlélést eredményezett. A műtét és a CRT kezdete közötti optimális időablak kérdése vitatott a szakirodalomban, és betegeinknél sem vonható le egyértelmű következtetés, ugyanakkor a rövidebb idő a CRT megkezdéséig szignifikáns tényezőnek bizonyult a kedvezőbb OS szempontjából. Az ART-t széles körben alkalmazzák extracranialis lokalizációjú daganatok esetén, figyelembe véve a testsúlycsökkenéssel, belső szervmozgással, szervtelítettséggel, szöveti ödémával és esetleges tumorregresszióval összefüggő anatómiai változásokat. Ezek a változások jelentősen befolyásolhatják a dóziseloszlást, ami a célterülettévesztéshez vagy az védendő szövetek túldózírozásához vezethet. Az ART-ról szóló közlemények között találunk napi, kezelés közbeni képalkotáson alapuló tervadaptációt, valamint CT/MRI-alapú újratervezést is a boost meghatározása előtt. Az agyi besugárzás esetében az újratervezés előnyös hatását eddig nem támasztja alá erős klinikai evidencia, jóllehet az adaptív technikák iránti érdeklődés egyre jelentősebb, arra való tekintettel is, hogy más lokalizációjú daganatoknál már egyre több klinikai ismert. Az extrakraniális lokalizációktól eltérően az agydaganatok ART kezelésére még kevés adat áll rendelkezésre annak ellenére, hogy a GBM agresszívan növekvő daganattípus, és a posztoperatív CRT alkalmazása során a műtéti területet és a tumorvolumen érintő változásokkal számolni kell. Az Onkoterápiás Klinika intézeti protokollja szerint a kétfázisú besugárzást úgynevezett térfogatcsökkentő technikával tervezzük. A boost meghatározás során a maradék daganattömeg (GTV2) újra kontúrozásához ismételt tervezési CT/MRI készül az adaptív CTV2–PTV2 megközelítés gyakorlatához. Vizsgálatunkban mind a kiindulási

reziduális daganatvolumen, mind a tumorcsökkenés mértéke szignifikáns hatással volt az OS-re. A túlélés eredmények ugyanakkor nem mutattak szignifikáns különbséget a kiindulási PTV méretét figyelembe véve. Ugyanakkor a GTV térfogat különbsége – vagyis az első tervben meghatározott GTV és az újra-tervezéskor látott makroszkópos tumortömeg közötti eltérés – univariáns elemzésben szignifikáns korrelációt mutatott az OS-sel. Ehhez hasonlóan, a PTV méretének számottevő csökkenése (a PTV-térfogat különbsége, analóg módon a GTV-térfogat különbségével) szintén jobb OS-t jelzett előre.

5.2. Lokálisan előrehaladott méhnyakrák MRI-alapú képvezérelt adaptív brachyterápiája a klinikai gyakorlatban: egy intézmény tapasztalata

Az általunk vizsgált IGABT technika, amely multimodális képalkotáson, korszerű radiobiológiai ismereteken, valamint modern teleterápiás és BT technológiákon alapul racionális megközelítés a gyakorlatban, de az egész orvosi személyzettől megköveteli speciális készségek elsajátítását és a betegellátás számos munkaigényes, kulcsfontosságú lépésének végrehajtását. Ezen stratégia megvalósításához felbecsülhetetlen segítséget nyújt az EMBRACE-II nemzetközi klinikai vizsgálat publikált protokollja. Ez a precíz részletességgel megírt irányelv a CRT és IGABT minden részletét felöleli, beleértve a komplex betegmenedzsmentet, a 3D képvezérlést, a kontúrozást és kezeléstervezést, valamint a megfelelő BT applikátorok kiválasztását és elrendezését. A méhnyakrák viselkedését figyelembe elengedhetetlen a megfelelő lokoregionális dózisellátottság a tumor kontrolljához. Tanderup és munkatársai nagyszámú klinikai adat alapján készült áttekintő közleménye szoros összefüggést mutatott a célterületekre leadott dózis és a klinikai eredmény között. A dóziseszkaláció fontosságát az EMBRACE-I vizsgálat eredményei is alátámasztják, mely tanulmányban a teljes betegpopuláció tekintetében az 5 éves lokális kontroll arány 92% volt. A jelen munkánkban bemutatott első betegcsoportunk és klinikai adataink azt a tanulási folyamatot tükrözik, amelyen a modern IGART technika intézményi gyakorlatba történő bevezetése során végigmentünk. Első lépésként szisztematikusan bevezettük a hólyagprotokollt és a többszörös besugárzás-tervezési CT és diagnosztikus kismedencei MRI, valamint PET/CT felvételek rigid képfúzióját az EBRT kontúrozáshoz, beleértve az ajánlott, komplex céltérfogat-sablon integrálását is a tervezőrendszerbe. Ennek megfelelően minden beteg rizikó adaptált elektív kismedencei besugárzást kapott, és amennyiben indokolt volt, SIB-et a patológiás nyirokcsomókra IMRT technikával. A napi CBCT verifikáció és a csontos anatómiához való korrekció pedig lehetővé tette a korábbi 10 mm-es PTV-CTV margó felére csökkentését. Kiemelt figyelmet fordítottunk a teleterápia és a kemoterápia minőségére, ami a tumortömeg

csökkentése révén alapját képezi a későbbi IGABT során a nagy dózisok leadásának. Az MRI-vezérelt IGABT bevezetésében a legnagyobb kihívást az anesztézia infrastruktúrájának biztosítása, a megfelelő betegszállítás, az adekvát MRI képalkotás és az applikátor rekonstrukciója jelentette az első néhány kombinált IC/IS beavatkozás során. A korai célterület-kontúrozási és tervoptimalizálási bizonytalanságok legyőzése mellett fokozatosan tudtuk javítani a BT-ás célterület dózisát MRI-vezérléssel, melynek eredményeként a CTVHR D90 átlagdózisa meghaladta a 85 Gy-ot. Míg az első néhány esetben a fő cél az OAR „kemény” dóziskorlátjainak biztonságos betartása volt, később párhuzamosan törekedtünk az OAR „lágy” dóziskorlátjainak teljesítésére, valamint az ajánlott CTVHR D90 (90–95 Gy) és a GTVres D98 (>95 Gy) tervezési célok elérésére. Az egyetlen magyarázat arra, hogy a céldózis magasabb lett az MRI-vezérelt IGABT csoportban, az lehet, hogy a reziduális daganat megjelenítése és annak előre meghatározott dózissal történő ellátása következetesen a CTVHR dózislefedettségét is emelte. Nyolc esetben (16,0%), ahol intersticiális tűkkel kiegészített BT történt, kedvező tapasztalataink voltak, ami arra utal, hogy a kombinált IC/IS technika megfelelő megoldás e kettős cél elérésére. A retroEMBRACE vizsgálat elemzése szerint az egyszerű IC BT technika korlátokba ütközik a CTVHR dózisfedettsége tekintetében, különösen nagyobb reziduális tumorvolumenek esetén ($CTVHR > 30 \text{ cm}^3$), ami szuboptimális lokális kontrollt eredményezhet. Fokdal és munkatársai másik retroEMBRACE elemzése kimutatta, hogy a kombinált IC/IS technikával a CTVHR D90 dózisa 9 Gy EQD2-vel növelhető, és ennek következtében szignifikánsan jobb lokális kontroll érhető el a $>30 \text{ cm}^3$ CTVHR térfogatú eseteknél, érdemi toxicitásnövekedés nélkül, összehasonlítva az egyszerű IC BT technikával. A dedikált IC/IS applikátorok kiváló eszközt jelentenek a nagy precizitással személyre szabott kezelési tervek megvalósításához, lehetővé téve a célterület megfelelő ellátását akkor is, ha nagy a reziduális daganat vagy parametrium infiltráció detektálható. Prospektíven gyűjtöttük az esetleges CRT-hez köthető akut toxicitási adatokat; ezek az elemzés alapján könnyen kontrollálhatók voltak, és nem fordult elő olyan súlyos mellékhatás, amely a terápia megszakításához vezetett volna.

6. Összefoglalás és következtetések

6.1. Eredményeink alátámasztják a frakcionált, posztoperatív agyi besugárzás során bekövetkező anatómiai változások nyomon követésének kiemelt fontosságát. A reziduális daganat CRT alatti követése és a PTV tumorvolumen-változásokhoz történő adaptálása növeli a dózisleadás pontosságát, miközben lehetővé teszi a normál agyszövet kíméletét. Adataink alapján a PTV dinamikus csökkentése nem rontotta a túlélést; sőt, arra kedvezőbb hatásúnak

bizonyult. A túlélés javulását mutató, nagyobb mértékű PTV csökkenésre vonatkozó előzetes adataink további klinikai vizsgálatokat indokolnak a biztató eredmények megerősítésére.

Az ART megközelítés alkalmazása javasolt GBM posztoperatív besugárzásában a célterület optimális lefedése és az OAR-ok dózisének minimalizálása érdekében. Az általunk közölt adatok igazolják, hogy frakcionált CRT során jelentős változások történnek különböző agyi struktúrákban és a reziduális daganatban. A tumorválasz és az adaptált boost térfogat meghatározása szoros összefüggést mutatott a kezelés kimenetelével. Az újratervezéshez alkalmazott képalkotás (MRI és aminosav-alapú PET/CT) optimalizálása pedig tovább javíthatja az adaptív megközelítés minőségét.

6.2. Első klinikai tapasztalataink kiértékelése alapján megállapítottuk, hogy az MRI-alapú IGABT technika megvalósítható és megfelelő mind az egyénre szabott dóziseszkaláció, mind az OAR dózisek és a mellékhatások kontrollja szempontjából LACC betegek kuratív kezelése során. A modern IGART kulcselemeként ezt a megközelítést kell előnyben részesíteni, különösen nagy és/vagy szabálytalan kiterjedésű teleterápia utáni reziduális daganatok esetében.

7. Új tudományos eredmények

7.1. Intézményi protokollunkat retrospektíven validáltuk a „high grade” gliomák célterület-kontúrozására vonatkozóan.

7.2. Szignifikáns összefüggést állapítottunk meg a posztoperatív RT paraméter (GTV) és a betegek OS-e között.

7.3. Frakcionált CRT során, ismételt képalkotással igazoltan, jelentős anatómiai változásokat figyeltünk meg különböző agyi struktúrákban és a reziduális daganatban.

7.4. Erős összefüggést mutattunk ki a tumorválasz, az adaptált boost térfogat meghatározása és a kezelés kimenetele között, hangsúlyozva az ART megközelítés klinikai jelentőségét „high grade” gliómákban.

7.5. A méhnyakrákos esetekben a BT előtti és alatti ismételt MRI-alapú adaptív tervezés jelentős dóziseszkalációt eredményezett a céltérfogatban, miközben megvalósítható volt a szomszédos OAR-ok optimális védelme is.

7.6. Bemutattuk a jelentős erőforrást igénylő EMBRACE-II protokoll sikeres, valós klinikai körülmények közötti bevezetésének folyamatát, amely az idő előrehaladtával folyamatos fejlődést mutatott a képalkotás minőségében, a célterület-kontúrozásban, az adaptív tervezési stratégiákban és a céltérfogat dózislefedettségében.

8. Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt hálás köszönetemet fejezem ki témavezetőmnek, Hideghéty Katalin Professzor Asszonynak, akinek bátorítása és nagylelkű támogatása segítette munkám elkészítését.

Őszinte köszönetemet fejezem ki Oláh Judit Professzor Asszonynak, a Szegedi Tudományegyetem Onkoterápiás Klinika Igazgatójának, aki kiváló munkafeltételeket biztosított számomra az intézetben.

Külön köszönettel tartozom Kahán Zsuzsanna Professzor Asszonynak, a klinika korábbi Igazgatójának, továbbá Varga Zoltán PhD-nak és Darázs Barbara PhD-nak, akik felbecsülhetetlen támogatásukkal jelentősen hozzájárultak tudományos munkámhoz.

Őszinte köszönettel tartozom a Szegedi Tudományegyetem Onkoterápiás Klinika valamennyi orvosának, fizikusának és asszisztensének a magas színvonalú munkáért és támogatásért, amely lehetővé tette a disszertáció megszületését.

Végezetül mély hálával köszönöm feleségemnek, családomnak és szüleimnek az évek során nyújtott rendíthetetlen támogatásukat.

A PhD értekezés alapját képező teljes közlemények listája

I. Végváry Z, Darázs B, Paczona V, Dobi Á, Reisz Z, Varga Z, Fodor E, Cserháti A, Oláh J, Kis D, Barzó P, Hideghéty K. Adaptive Radiotherapy for Glioblastoma Multiforme - The Impact on Disease Outcome.

Anticancer Res. 2020 Aug;40(8):4237-4244. doi: 10.21873/anticancerres.14425.

IF: 2.480

II. Végváry Z, Kószó R, Együd Z, Varga L, Paczona VR, Cserháti A, Gal V, Varga Z, Nagy Z, Deák B, Borzák F, Bontovics J, Fodor E, Oláh J, Kahán Z. MRI-based image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer in clinical routine: a single-institution experience.

Pathol Oncol Res. 2025 May 1;31:1612077. doi: 10.3389/pore.2025.1612077.

IF: 2.300