

**MR vezérelt magas dózisteljesítményű (HDR) prostata brachytherápia:  
metodikai, dozimetriai, klinikai aspektusok**

**PhD Tézis**

**dr. Lakosi Ferenc**

**Doktori Iskola vezető: Prof. Dr. Bódis József**

**Programvezető: Prof.Dr.Ember István**

**Témavezetők:**

**Prof. Dr. Repa Imre**

**Prof. Dr. Bogner Péter**

**Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar**

**Program: PR-6/2**

**CT és MR vezérelt diagnosztikai és terápiás intervencionális beavatkozások  
fejlesztése.**

**2010**

# Tartalomjegyzék

|                                                                                      |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>RÖVIDÍTÉSJEYZÉK .....</b>                                                         | <b>4</b>  |
| <b>1.BEVEZETÉS .....</b>                                                             | <b>6</b>  |
| 1.1 EPIDEMIOLOGIA .....                                                              | 6         |
| 1.2 A PROSTATARÁK KOCKÁZATI CSOPORTJAI .....                                         | 6         |
| 1.3 A PROSTATARÁK SUGÁRTERÁPIÁJA .....                                               | 6         |
| 1.4 A PROSTATARÁK KÖZELTERÁPIÁJA .....                                               | 7         |
| 1.5 A PROSTATARÁK LOKÁLIS KÉPALKOTÓ DIAGNOSZTIKÁJA .....                             | 9         |
| 1.6 AZ MR VEZÉRELT PROSTATA KÖZELTERÁPIA ELŐNYEI AVAGY MIÉRT HASZNÁLJUNK MR-T? ..... | 11        |
| 1.7 MR VEZÉRELT PROSTATA KÖZELTERÁPIA FORMÁI .....                                   | 13        |
| 1.8 AZ MR VEZÉRELT PROSTATA BT HÁTRÁNYAI .....                                       | 15        |
| 1.9 INTÉZETI MOTIVÁCIÓ, ELŐTÖRTÉNET .....                                            | 15        |
| <b>2 PROBLÉMAFELVETÉS-CÉLKITŰZÉSEK .....</b>                                         | <b>17</b> |
| <b>3 BETEGANYAG ÉS MÓDSZER .....</b>                                                 | <b>18</b> |
| 3.1 GÉL, IN VITRO ÁLLATMODELLEK .....                                                | 18        |
| 3.2. <i>IN VIVO</i> KUTYA MODELLEK .....                                             | 19        |
| 3.3. HUMÁN BEAVATKOZÁSOK .....                                                       | 20        |
| 3.3.1. <i>Pozicionálás</i> .....                                                     | 20        |
| 3.3.2. <i>Képalkotás</i> .....                                                       | 23        |
| 3.3.3. <i>MR kompatibilis eszközök</i> .....                                         | 24        |
| 3.3.4. <i>Templátrekonstrukció, trajektóriatervezés</i> .....                        | 26        |
| 3.3.5. <i>Betegszelekció</i> .....                                                   | 28        |
| 3.3.6. <i>Betegpopuláció és daganatok jellemzői</i> .....                            | 29        |
| 3.3.7. <i>Katéterbehelyezés</i> .....                                                | 30        |
| 3.3.8. <i>Kontúrozás</i> .....                                                       | 32        |
| 3.3.9. <i>Besugárzástervezés</i> .....                                               | 33        |
| 3.3.10. <i>Dozimetriai kiértékelés</i> .....                                         | 34        |
| 3.3.11. <i>Teleterápia</i> .....                                                     | 35        |
| 3.3.12. <i>Ekvivalens dózis (EQD), biológiailag effektív dózis (BED)</i> .....       | 35        |
| 3.3.13. <i>Mellékhatások, életminőség</i> .....                                      | 36        |
| 3.3.14. <i>Statistika módszerek</i> .....                                            | 37        |
| <b>4 EREDMÉNYEK .....</b>                                                            | <b>38</b> |
| 4.1 GÉLFANTOM, <i>IN VITRO</i> KÍSÉRLETEK .....                                      | 38        |
| 4.1.1 <i>Tűbehelyezési pontosság</i> .....                                           | 38        |
| 4.1.2 <i>Artefact effektusok</i> .....                                               | 39        |
| 4.1.3 <i>Torzítás</i> .....                                                          | 40        |
| 4.2 <i>IN VIVO</i> KUTYA .....                                                       | 41        |
| 4.2.1 <i>Tolerancia, szövődmények</i> .....                                          | 41        |
| 4.2.2 <i>Képminőség</i> .....                                                        | 41        |
| 4.2.3 <i>Tűbehelyezési pontosság</i> .....                                           | 42        |
| 4.2.4 <i>Szövettani vizsgálat</i> .....                                              | 43        |
| 4.2.5 <i>Tűbehelyezés okozta prostata elmozdulás</i> .....                           | 44        |
| 4.2.6 <i>Munkaidőelemzés</i> .....                                                   | 45        |
| 4.3 HUMÁN .....                                                                      | 46        |
| 4.3.1 <i>Katéterbehelyezési pontosság</i> .....                                      | 46        |
| 4.3.2 <i>Képminőség</i> .....                                                        | 46        |
| 4.3.3 <i>Dozimetriai eredmények</i> .....                                            | 49        |
| 4.3.4 <i>Intervenciók toleranciája</i> .....                                         | 50        |
| 4.3.5 <i>Akut mellékhatások</i> .....                                                | 51        |
| 4.3.6 <i>Késői mellékhatások</i> .....                                               | 54        |
| 4.3.7 <i>IPPS, EPIC</i> .....                                                        | 55        |
| 4.3.8 <i>Munkaidő</i> .....                                                          | 56        |
| 4.3.9 <i>Biokémiai kontroll</i> .....                                                | 56        |
| <b>5 ESETBEMUTATÁS .....</b>                                                         | <b>57</b> |

|            |                                                         |           |
|------------|---------------------------------------------------------|-----------|
| <b>6</b>   | <b>MEGBESZÉLÉS .....</b>                                | <b>60</b> |
| <b>7</b>   | <b>KÖVETKEZTETÉS .....</b>                              | <b>71</b> |
| <b>8</b>   | <b>REFERENCIÁK.....</b>                                 | <b>73</b> |
| <b>9</b>   | <b>FÜGGELÉKEK.....</b>                                  | <b>79</b> |
|            | <b>9.1 PROSTATARÁK TNM BEOSZTÁSA (2002 UICC) .....</b>  | <b>79</b> |
|            | <b>9.2 GLEASON GRADING (1992) .....</b>                 | <b>80</b> |
|            | <b>9.3 RIZIKÓCSOPORT AJÁNLÁSOK.....</b>                 | <b>81</b> |
| <b>10.</b> | <b>KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS .....</b>                        | <b>82</b> |
| <b>11.</b> | <b>A TÉMÁHOZ KAPCSOLÓDÓ TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK.....</b> | <b>84</b> |

## Rövidítésjegyzék

|                            |                                                                                        |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 3D-CRT                     | 3D konformális radioterápia                                                            |
| AJJC                       | American Joint Committee on Cancer                                                     |
| BED                        | Biológiailag effektív dózis                                                            |
| BT                         | Brachytherápia                                                                         |
| BW                         | Pixel bandwidth                                                                        |
| COIN                       | Konformalitási (illeszkedési) index                                                    |
| CTCAE                      | Common Terminology Criteria for Adverse Event                                          |
| CTV                        | Klinikai céltérfogat                                                                   |
| D90                        | PTV 90%-át besugárzott dózis (%)                                                       |
| DHI                        | Dózishomogenitási index                                                                |
| DNR                        | Dózis-egyenetlenségi hányados                                                          |
| DPO                        | Dózis-pont optimalizáció                                                               |
| $D_{r0.1}, D_{r1}, D_{r2}$ | Rectum fal legnagyobb dózist kapott 0.1 ill. 1 ill. 2 cm <sup>3</sup> -ének dózisa (%) |
| $D_{rmax}$                 | Maximalis pontdózis az elülső rectumfal belső felszínén                                |
| $D_{u0.1}, D_{u1}$         | Urethra legnagyobb dózist kapott 0.1 ill. 1 cm <sup>3</sup> -ének dózisa (%)           |
| $D_{u1}$                   | Urethra legnagyobb dózist kapott 1 %-nak dózisa (%)                                    |
| EPIC                       | Expanded Prostate Cancer Index Composite- átfogó életminőség kérdőív csomag            |
| EQD                        | Ekvivalens dózis                                                                       |
| FA                         | Flip angle                                                                             |
| FOV                        | Field of view- képi látótér                                                            |
| FSPGR                      | Fast spoiled gradient mérés                                                            |
| GI                         | Gastrointestinalis                                                                     |
| Gr                         | Grade                                                                                  |
| GS                         | Gleason score                                                                          |
| GU                         | Genitourinaris                                                                         |
| Gy                         | Gray                                                                                   |
| HDR-AL BT                  | Magas dózisteljesítményű utántöltéses közelterápia                                     |
| IMRT                       | Intenzitás modulált radioterápia                                                       |
| IPO                        | Inverse planning optimalizáció                                                         |
| IPPS                       | Prostata tünetek nemzetközi mutatója                                                   |
| iPSA                       | Kiindulási prostata specifikus antigén érték                                           |



|                 |                                                                   |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------|
| MRI             | Mágneses rezonanciás képalkotás                                   |
| Mtsai           | Munkatársai                                                       |
| NCCN            | National Comprehensive Cancer Network                             |
| NEX             | Number of excitations                                             |
| NVK             | Neurovascularis kötegek                                           |
| MR              | Nyitott konfigurációjú MR                                         |
| P               | Prostata                                                          |
| PTV             | Tervezési céltérfogat                                             |
| RDV             | Rectalis digitalis vizsgálat                                      |
| RTOG            | Radiation Therapy Oncology Group                                  |
| SD              | Standard deviáció                                                 |
| T               | Tesla                                                             |
| T1-FSPGR        | T1 súlyozott fast spoiled gradient mérés                          |
| T2-FSE          | T2 súlyozott fast spin echo mérés                                 |
| TE              | Echo-idő                                                          |
| TOK             | Templát-obturator kontúr                                          |
| TR              | Repetíciós-idő                                                    |
| TRUH            | Transrectalis ultrahang                                           |
| U <sub>BM</sub> | Bulbomembranosus urethra                                          |
| U <sub>IP</sub> | Intraprostaticus urethra                                          |
| V100,V150,V200  | PTV-nek a referenciadózis 100, 150, 200 %-át kapott térfogata (%) |
| VS              | Vesicula seminalisok                                              |

# **1. Bevezetés**

## **1.1 Epidemiológia**

A prostatatumor a leggyakrabban előforduló férfi rosszindulatú daganatos megbetegedés a nyugati világban. Hazánkban, míg 2001-ben 2839 új prostatarákot regisztráltak, addig 2004-ben már közel a másfélszeresét, 4031 új esetet jelentettek. A mortalitásban ennek ellenére nem következett be változás: 2001-ben 1372, míg 2003-ban 1308 férfi halt meg a betegség következtében (1).

## **1.2 A prostatarák kockázati csoportjai**

A prostatadaganatokat kiújulási hajlamuk szerint három-négy csoportba sorolják: kis, közepes, nagy és nagyon nagy kockázatú daganatok. A besorolás a következő független prognosztikai jellemzők alapján történik: kezelés előtti prostata-specifikus-antigén érték (iPSA), klinikai stádium (Függelék 8.1.) és a szövettani differenciáltság foka, azaz a Gleason score (GS) (Függelék 8.2.) (2). A kockázati csoportok kialakításában nincs konszenzus, többféle osztályozás is elfogadott (3-5). A prostatadaganatok multidiszciplináris kezelése (műtét, sugárterápia, hormonellenes kezelés, kemoterápia, biológiai terápiák, aktív megfigyelés) világszerte rizikócsoporthoz adaptáltan történik. Az Intézetünk által használt kockázati csoportok definíciója a National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2008 2. verzió ajánlásait követik (5) (Függelék 8.3.).

## **1.3 A prostatarák sugárterápiája**

A prostatadaganatok lokális vagy loko-regionális kezelésének klinikai gyakorlatban használt formái a radicalis prostatectomia valamint radioterápia (5). A prostatadaganatok sugárkezelésével kapcsolatban egyre nagyobb számú evidencia áll rendelkezésünkre, miszerint a lokális és biokémiai kontroll szignifikánsan javul, ha emeljük a prostatára leadott dózist (6-8). Ez legkifejezettebben a közepes és magas kockázatú betegekre igaz (6-8). A mindennapi gyakorlatban alkalmazott modern külső sugárterápiás technikák mellett, mint a

„gold standard” 3D konformális (3D-CRT) (6) vagy az intenzitás-modulált radioterápia (IMRT) (9-13), a helyi dóziseszkaláció kiváló módszere a brachytherápia (BT) (14-28).

#### 1.4 A prostatarák közelterápiája

Az interstitialis prostata BT lényege, hogy a radioaktív forrást transperinealisan bevezetett tűk segítségével közvetlenül a prosztatába juttatjuk. Az időegység alatt leadott dózis alapján két alkalmazási formát különböztetünk meg: alacsony dózisteljesítményű („low dose rate” - LDR), úgynevezett permanens „seed” implantációt, és a magas dózisteljesítményű utántöltéses („high-dose-rate afterloading” - HDR-AL) időleges implantátumokat (14-16). Sugárfizikai jellemzőjük, hogy a fordított távolságnégyzet elve alapján nagyon magas dózist képesek kialakítani a sugárforrás körül, következményesen az implantált prostatán belül, míg a szerven kívül nagyon meredek a dózisesés, megkímélve így a környező normál szöveteket, mely külső sugárkezeléssel ilyen mértékben nem lehetséges. Magyarországon az Országos Onkológiai Intézet vezette be a prostata HDR-BT-t 2001-ben, míg a seed implantációt pedig 2008-ban (27,28).

A „seed” implantáció során ambuláns betegellátás formájában egyszeri alkalommal a prostata volumenének megfelelő számú  $^{125}\text{Jód}$  illetve  $^{103}\text{Palládium}$  izotóp-magokat, -szálakat ültetnek a szervbe, melyek permanens sugárforrásként működnek. A beavatkozást elsősorban a radicalis prostatectomia alternatívjaként, azaz monoterápia formájában alacsony kockázatú ill. szelektált közepes kockázatú betegeknél végzik (5,15). A medián 4-7.5 éves követési eredmények a műtéti beavatkozással összevethetők (15). Elsősorban a tengerentúlon kombinált, azaz külső sugárterápiát követő kiegészítő, ún. „boost” besugárzás formájában is végzik (15).

A HDR-AL technika esetén sugárforrásként távvezérléssel mozgatott  $^{192}\text{Iridium}$  (Ir.) izotópot használunk, mely a tűk prosztatába történő bevezetésekor még a készülék tárolóegységében van és csak a kezelés indításakor kerül a tűkbe, katéterekbe. A kezelés alatt egyedül a beteg tartózkodik a sugárvédett kezelő helyiségben. A kisméretű sugárforrást egy léptető motor a forráshoz rögzített fémkábel mozgatásával viszi az egyes tűkbe, katéterekbe a meghatározott megállási pozíciókba, és tartja ott a tervezés során kiszámított besugárzási időtartamra. A végleges dóziseloszlás az összes tűben, katéterben történt besugárzás eredőjeként alakul ki.

A prostata HDR-AL BT-nak jelenleg klinikai gyakorlatban használt indikációja a „boost” besugárzás, elsősorban közepes és magas kockázatú betegcsoportban. A „boost” dózist leadhatjuk több frakcióban is, egy vagy többszöri implantációból. A nemzetközi irodalomban a céltérfogat definíció, frakcionálási sémák, dózismegkötések, dozimetriai kiértékelések tekintetében nagy variabilitásokat találunk (14-16).

A dózis HDR BT-s „boost”-tal történő kiegészítésének, emelésének előnyei a következők:

1. A HDR-AL BT során a prostata elmozdulása minimális és a dózis egy frakcióban történő kiszolgáltatásakor nincs reprodukálásból eredő pontatlanság. Ennek megfelelően ellentétben a teleterápiával a klinikai céltérfogat (CTV) nem igényel további biztonsági zónát, azaz egyenlő a tervezési céltérfogattal (PTV). Részben a fent említett sugárfizikai tulajdonságokból, részben a kisebb irradiált volumenből adódik, hogy a rizikószervek dózisterhelése kisebb.
2. A teljes kezelési idő a BT frakció-, intervenciószámának illetve teleterápia frakcionálásának függvényében 1–4 héttel csökkenthető (14-25).
3. Továbbra is vitákat szülő, de nagy általánosságban elfogadott, hogy a prostatadaganat sugárérzékenysége jellemző alfa/béta ( $\alpha/\beta$ ) hányados (29) értéke a többi daganathoz képest alacsony (1,5-3 Gy), ezért feltételezik, hogy a hipofrakcionálás (kisszámú, nagy dózisú frakcióval történő sugárkezelés, mint pl. a HDR-AL BT) a prostataráknál kifejezetten előnyös lehet (30). Az eltérő frakcionálási sémák biológiai hatásának összehasonlítására leginkább elfogadott a lineáris kvadrátikus (LQ) modell (31).  $\alpha/\beta=3$ Gy értéknél az általunk alkalmazott kezelési sémák (Isd Beteganyag és módszer-3.3.12, 3.Táblázat) a tumorpusztító hatást illetően („early effect”) 77.6-91.6 Gy-s külső besugárzással egyenértékűek. A prostatán belül a dóziseloszlás ráadásul inhomogén, így a szervben, tumoron belül koncentrált dózis még nagyobb. Ilyen nagy dózis kiszolgáltatása – precíziós teleterápiás besugárzási technikákkal is – kockázatos a kritikus szervek túlterhelése miatt. Talán ezzel magyarázható, hogy irodalmi adatok szisztematikus áttekintése során a HDR-AL technikával kombinált teleterápia mind a biokémiai kontroll, mind az átlagos túlélés tekintetében jobban szerepelt mint az önmagában adott teleterápia (26).

A HDR-AL technikának egyenlőre kísérletes indikációi közé tartozik a monoterápia illetve salvage kezelések (14-16). A monoterápia előzetes eredményei kiválóak, ám az LDR technikával, valamint külső irradiációval randomizált vizsgálatokban történő összevetése szükségesek (15).

A HDR-AL technikának azonban vannak hátrányai is. Nagyobb dózist csak frakcionált kezeléssel vagy több implantációval adhatunk le. Frakcionált kezelésnél a tűk

napokon keresztüli benntartása folyamatos érzéstelenítést igényel, a frakciók közötti szünetekben a tűk pedig elmozdulhatnak, mely korrekció nélkül a kezelés minőségét jelentősen ronthatja (32). Többszöri implantációnál a perioperatív szövődmények aránya is emelkedhet. Jelenleg klinikai vizsgálatokban tesztelik az egy implantációval egyszeri nagy dózist leadó HDR-AL kezelés és a hipofrakcionált radioterápia hatékonyságát, morbiditását (15, 21).

Számos munkacsoport alkalmazza a HDR-AL „boost” kezelést (14-25) jó eredménnyel, azonban a multicentrikus, prospektív randomizált vizsgálatok adatai egyenlőre hiányoznak. Ezidáig két prospektív, 3. fázisú randomizált vizsgálatban hasonlították össze a kombinált kezelést a csak külső sugárterápiával (7,8), melyekben a kombinált karon szignifikánsan jobb biokémiai kontroll mellett alacsonyabb vagy változatlan arányú akut és krónikus mellékhatást tapasztaltak. Az 5 éves biokémiai kontroll alacsony-, közepes- valamint magas kockázati csoportokban 96-100%, 86-100% és 67-97% volt (14-25). A rendelkezésre álló 10 éves eredmények is kiválóak, 93%, 82-92% valamint 62-74% az előbb említett kockázati csoportokban (14-25). A mellékhatások aránya a prosztatára kiszolgáltatott nagyobb dózis ellenére sem volt nagyobb, mint az egyéb modalitásokat használóknál. A Grade (Gr.) 3-4 késői gastrointestinalis illetve húgyúti komplikációk aránya 5% illetve 10% alatt van. Leggyakoribb késői szövődmény az urethra strictura (14-25).

## **1.5 A prostatarák lokális képalkotó diagnosztikája**

Tekintettel, hogy az intervenció ill. közelterápia szempontjából magának a szervnek a leképezése az elsődleges, a következőkben azokat a képalkotó módszereket részletezem, melyeknek a daganat kimutatásában, lokalizálásában, térfogat-meghatározásában valamint a helyi tumorstádium megállapításában szerepe lehet.

A rectalis digitalis vizsgálat (RDV) szenzitivitása ill. specificitása messze 50% alatt van (33). Ha prostata diagnosztikáról beszélünk, annak elsődleges eszköze a transrectalis ultrahanggal (TRUH) történő szövettani mintavétel. A TRUH nagy előnye, hogy széles körben hozzáférhető, nem igényel nagy technikai háttérrel, helyben megoldható, használata egyszerű és gyors, tanulási görbéje meredek, valamint real-time képalkotást tesz lehetővé (34). A daganat detektálásában a TRUH szenzitivitása 32-85%, pozitív prediktív értéke 20-60%, míg specificitása 41-79% között mozog (33-37). Extracapsularis terjedés (ECE) vagy vesicula seminalis (VS) infiltráció megítélésében a szenzitivitása 20-92%, specificitása pedig

20-90% (33-37). Ezek alapján a TRUH-nak elsősorban nem a daganat detektálásában vagy a lokális stádium megállapításában, hanem klinikai gyanú esetén a kezdeti kivizsgálásban és a biopsia navigálásában van szerepe. A jelenleg elfogadott eljárás a sextáns biopsia, mely során összesen 10-12 szövethengert vesznek a perifériás zónából, az apex, a bázis valamint középsík mediális illetve laterális részéből. Az első biopsia szenzitivitása 70-80% között van (35). A diagnosztikai érték javítását célozzák az olyan új TRUH módszerek, mint a color/power Doppler, kontraszt-fokozott vizsgálatok, „harmonic and flash replenishment” képalkotás vagy real-time elastographia (38).

Habár a CT vizsgálatot széles körben elvégzik az újonnan diagnosztizált prosztatárakos betegnél, a tumor kimutatására valamint a lokális stádium megállapításra - hacsak nem extrémén előrehaladott stádiumú betegségről van szó- nem alkalmas, mivel a prostata a környező izmoktól nehezen különíthető el, valamint a zonális anatómia sem ábrázolódik (35).

A lokális staging, biológiai viselkedés, tumor lokalizáció kimutatására jelenleg a mágneses rezonanciás képalkotás (MRI) ígérkezik a legjobb módszernek. A T2 súlyozott fast spinecho (T2-FSE) MR mérések diagnosztikai pontossága a staging tekintetében nagy szórást mutat az irodalomban: 54-93% (35,36). Az MRI szenzitivitása és specificitása ECE kimutatására 13-95% és 49-97%, míg VS érintettség esetében 23-80% ill. 81-99% között van (35,36). Ez a nagy szórás is felhívja a figyelmet az interobserver variabilitások jelentőségére. Általánosságban elmondhatjuk, hogy a legjobb diagnosztikai pontosságot magas számú in vivo specimeneken validált leletezés (1. ábra), tapasztalatokat kumuláló szervspecifikus diagnosztikai team, endorectalis tekercs valamint multiparametrikus vizsgálatok -MR spectroscopia (MRS), Dinamikus kontrasztos MRI (DCE-MRI), diffúzió súlyozott mérések (DWI), ADC (apparent diffusion coefficient) térképek- elvégzése illetve azok kombinálása nyújtják.

Az MRS a prostatán belüli tumor metabolizmusról nyújt információt, mely során 0.5-1 cm<sup>3</sup>-es voxelekben a cholin/citrát arányt vizsgáljuk (35,36,39). A daganatos fókuszban a cholin aránya a felgyorsult phospholipid membrán anyagforgalomnak köszönhetően megemelkedik. Az MRS így tovább növelheti az MR diagnosztikai pontosságát, köztük a daganat találati arányát, pontosíthatja a daganat lokalizációját, annak volumenét, intraprostaticus MR stádiumát sőt megjósolhatja annak differenciáltsági fokát is (39). Egy, a közelmúltban megjelent nagy betegszámú vizsgálat alapján az MRI MRS-al kombinálva magas grádusú tumorokra 92.7%-os szenzitivitást mutat, a fals negatív értéke high grade tumorokra mindössze 7.3%, a negatív prediktív értéke a high grade daganatok kizárására pedig 97.7% volt (39). Ugyanebben a vizsgálatban elért átlagos diagnosztikai pontosság,

negatív prediktív érték illetve pozitív prediktív érték 80%, 67.4% illetve 94.1% volt (39). Nagy hátránya viszont az MRS-nak, hogy ECE megállapítására nem alkalmas (35).

A prostata daganatok többnyire hypervascularizáltak, fokozott angiogenezist mutatnak, melyet így diagnosztikus markerként használhatunk. DCE-MRI során a gyorsan, bolusban beadott kontrasztanyagot a tumor korábban és gyorsabban veszi fel, mint a normális szövet, egyben a kimosási (“wash-out”) periódus is rövidebb (35,40). Egy vizsgálatban DCE-MRI vizsgálattal 73%-os szenzitivitással illetve 81%-os specificitással található meg tumoros fókusz (40).

A DWI egy újkeletű, reményteljes módszer a daganatos fókuszok megtalálásában, mely a szabad víz Brownian mozgását képezi le. Mint a legtöbb tumorban, így a prostata daganatokban is a megnövekedett cellularitás miatt gátolt diffúzió látható (1. ábra). A DWI méréseknek elsősorban főként a sugárkezelés vagy operáció után jelentkező recidívák kimutatásában van szerepe (35,40).

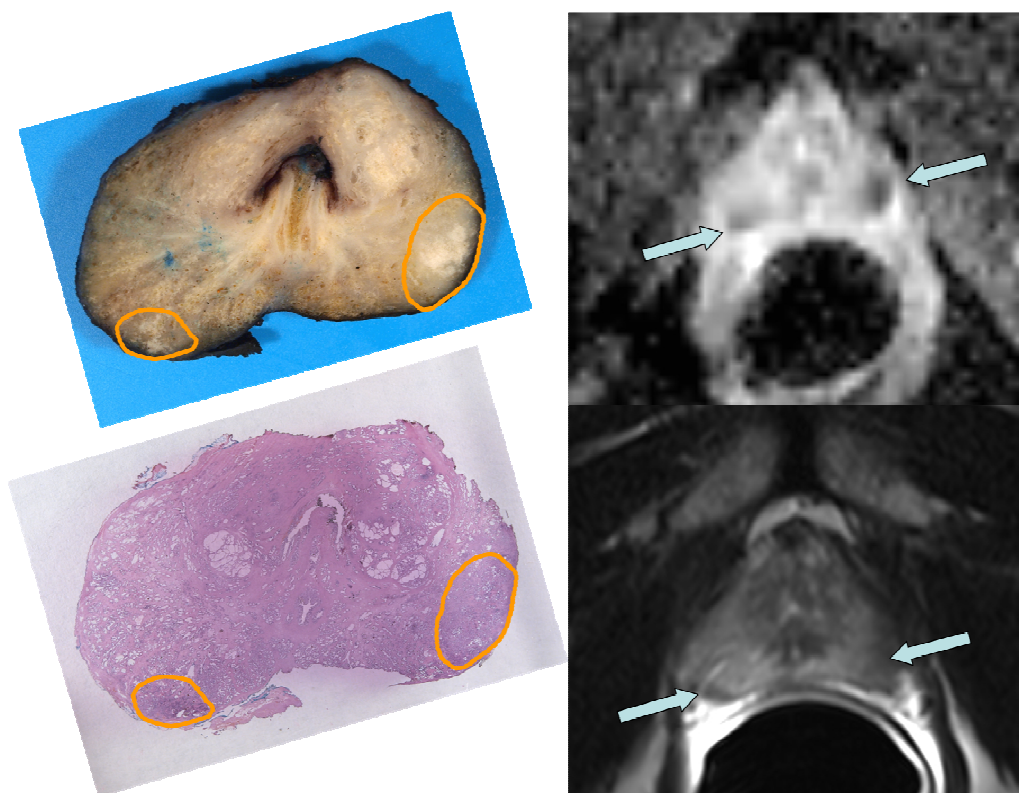
A teljesség igénye miatt szólnunk kell a PET/CT vizsgálatokról is, melyek a jövő fontos klinikai kutatási vonalát képezik a prostatadaganatok biológiai képalkotásában. Habár a <sup>18</sup>fluoro-2 deoxyglükóz (<sup>18</sup>FDG) elsősorban a metastaticus, differenciálatlan daganatok kimutatására alkalmas, addig az olyan új tracerek mint <sup>11</sup>C-acetát, <sup>11</sup>C-cholin, <sup>18</sup>F-fluorocholin (<sup>18</sup>F-FCH) a primer prostatadaganatok detektálásban is fontos szerepet játszhatnak a jövőben (35,40). Egy, <sup>11</sup>C-cholinnal végzett PET/CT vizsgálatban, ahol a leleteket radicalis prostatectomiás specimeneken validálták 66%-os szenzitivitást, 81%-os specificitást, 71%-os diagnosztikai pontosságot, 87%-os pozitív prediktív értéket valamint 55%-os negatív prediktív értéket írtak le (40).

## **1.6 Az MR vezérelt prostata közelterápia előnyei avagy miért használjunk MR-t?**

Habár a prostata biopsia és brachytherápia „gold standard” képvezérlése a TRUH, az MRI-t fent említett diagnosztikai értéke vonzó eszközzé teszi, hogy a terápiás intervencióban köztük a közelterápiában is felhasználjuk (37). A jelenlegi sugárterápia egyik, ha nem a legfontosabb kérdése a minél jobb képalkotás. Míg a múltban a céltérfogat homogén besugárzására törekedtünk, addig a jelen célkitűzése a szándékolt, célzott inhomogenitás és a maximális konformitás (41).

Az MRI nyújtotta kiváló képminőség a metabolikus-funkcionális információk integrálásával lehetővé teszi az intraprostaticus tumor±extracapsularis komponens

megjelenítését, lokalizálását, így a célzott katéterbehelyezést, következményesen a referenciadózis alakjának egyénre szabott módosítását valamint a fokális dózisemelést, a dóziszfestést (37,42-46). Emellett az urethra, rectum mellett olyan további rizikószervekre is figyelmet fordíthatunk, melyek TRUH vagy CT vizsgálatokon korlátozottan láthatóak, köztük a neurovascularis kötegek (NVK) illetve penis gyök. Könnyű azt elképzelni, ha a radicalis prostatectomia során az MRI adta többlet információk befolyásolják egy idegmegőrző beavatkozás indikációját, oldaliságát, miért ne használhatnánk fel ugyanezt a sugárterápiában is (47,48). Amennyiben technikailag lehetséges, törekedhetünk a rizikószerv traumás sérülésének vagy akár dózisterhelésének csökkentésére is (46,49-51). Az MR vezérelt prostata brachytherápia és biopsia klinikai hatékonyságát, létjogosultságát számos, döntően tengerentúli munkacsoport igazolta (20,37, 44-46, 52-58).



**1. ábra. Endorectalis MRI *in vivo* szövettani validálása radicalis prostatectomiás specimenen.** **(jobb)** T2-FSE méréseken alacsony jelintenzitású léziók láthatók (*alul*), melyek DWI-ADC térképen (*felül*) tumorra gyanús, gátolt diffúziót mutatnak (*nyilak*). **(bal)** MRI szelettel megfelelően makroblokk ill. annak haematoxylin-esoin festett mikroszkópos képe. Az MRI-n leírt léziók már a makroblokkon is tumorra gyanúsak, melyet utólag a szövettan is igazolt: bal oldalon pT2, jobb oldalon pT3 stádiumú tumoros fókusz (*narancssárga vonal*). *Forrás:* Benkő T, Farkas L, Semjén D, Lakosi F, és mtsai: Endorectalis prosztata MR vizsgálatok szövettani verifikációja: első tapasztalatok Magyar Rad 2010;84:S117.



## 1.7 MR vezérelt prostata közelterápia formái

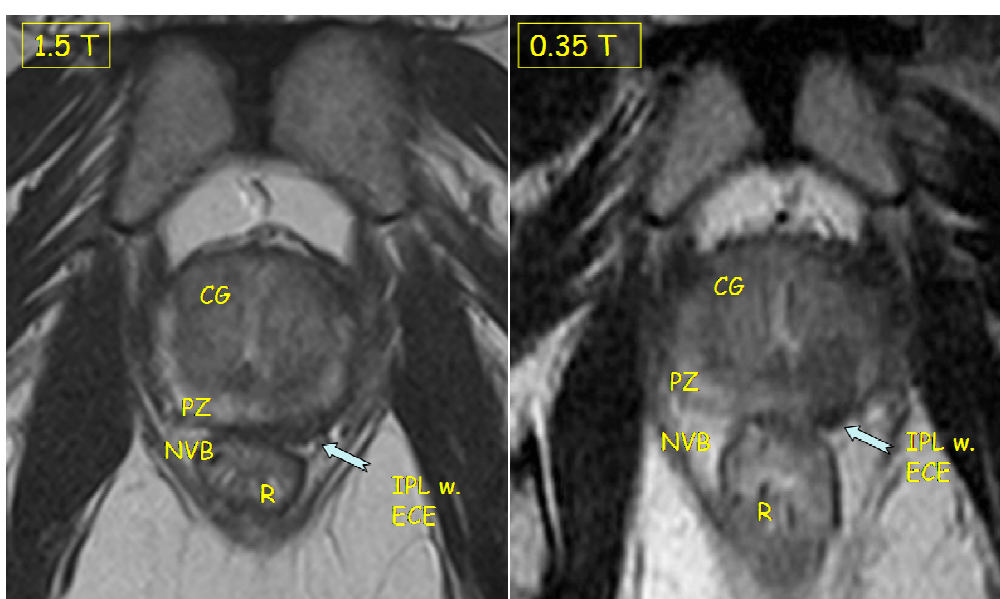
Az MRI-t felhasználhatjuk a kontúrozáshoz, azaz a beavatkozást más modalitással vezéreljük le, viszont a céltér fogat berajzolásához additív információként akár szimultán monitoron, akár képfúzió révén felhasználjuk a diagnosztikus MR képsorozatokot. A prostata esetében a klinikai gyakorlatban használt képi vezérlés a TRUH. Habár számos előnye van (ld fentebb) diagnosztikai értéke kisebb, mint az MR képalkotásé. A képfúzió igényének viszont nagy hátránya, egyben kihívása, hogy nagyon különböző a szerv helyzete, alakja a terápiás illetve diagnosztikai képalkotás – főként, ha az endorectalis tekerccsel készült pillanatában, mely komoly képregisztrációs bizonytalanságokat szülhet. Ennek áthidalását célozzák a különböző deformábilis képregisztrációs fejlesztések (35).

A második lehetőséget, az ún. MR asszisztált („MR assisted”) beavatkozások jelentik. Ekkor a beteget a tűk behelyezését követően az MR egységbe szállítják és leképezik. Prostata esetében annak ellenére, hogy diagnosztikus értéke, felbontóképessége elhanyagolható, erre elsősorban nem az MR-t, hanem az egyszerűbb és gyorsabb megvalósítás miatt a CT-t használják (7,8). Habár ebben az esetben nincs szükség képfúzióra, a beteget szállítani kell. Prostata közelterápia esetében a probléma ott jelentkezik, hogy az UH vezérelt beavatkozás során a beteg extrém lithotomiás helyzetben, széttárt lábakkal fekszik, mely a szállítása alatt, de főként az MRI vagy CT egységben nem realizálható. Ez katéterkimozduláshoz vezethet (32).

Az MR vezérelt („MR-guided”) beavatkozások alatt maga az intervenció, kontúrozás illetve tervezés is közvetlenül az MR képsorozatokon történik. A beavatkozásokat mind alacsony térerősségű (0.2-0.5 Tesla(T)) nyitott (o-MR), mind nagy térerősségű (1.5T vagy 3T), hagyományosan zárt konfigurációjú MR készülékeken végzik (20,37, 44-46, 52-58).

Az o-MR készülékek nagy előnye a beteghez való könnyű hozzáférés, viszont a nagy térerősségű gépekhez képest hátrányos az alacsony jel-zaj viszony okozta szerényebb képminőség valamint hosszabb mérésidők. Habár egyszerűbb az intervenciós folyamat, a diagnosztikus vagy funkcionális információk integrálásához deformábilis képregisztráció itt is szükséges lehet. Személyes tapasztalatunk alapján azt mondhatjuk, hogy amennyiben volt vizualizálható makroszkópos tumor a diagnosztikai képalkotáson, azt az o-MR-n is csaknem minden esetben azonosítani tudtuk (2. ábra). Emellett két azonos modalitáson való tájékozódás –azaz MR az MR-hez- jóval zavartalanabb, mint pl a MR-UH vagy MR-CT esetén.

o-MR készüléken végzett prostata brachytherápia és biopsia kapcsán mind európai, mind tengerentúli közlemények megjelentek, viszont a legtöbb tapasztalat és eredmény Bostonból, a Brigham and Women's Hospital munkacsoportjától származik (37,52-55). *D'Amico* és mtsai szövettani mintavétel mellett permanens „seed” implantációt is végeznek alacsony rizikójú betegeken (53,54). A beavatkozásokat kömötsző helyzetben egy speciálisan kialakított, vertikálisan nyitott 0.5T MR készüléken végzik. Óriási előnye, hogy a tűk helyzetének verifikálásához a beteget nem kell mozgatni a mágnesben, valamint a beavatkozáshoz valós idejű dozimetriai optimalizációs algoritmust fejlesztettek (53). Hosszú távú eredményeik biztatóak, gyakorlatilag a radikális prostatectomiával megegyeznek (54).



**2. ábra. T2-FSE mérések 1.5T (bal) ill 0.35T (jobb) térerősség mellett.** Jól látható a bal oldali perifériás prostata tumor, mely a centralis mirigyét is érinti, kifelé postero-laterálisan áttöri a tokot és a NVK-t infiltrálja, díszlokálja. Figyeljük meg, hogy mind a tumor, mind a zonális anatómia és rizikószervek jól azonosíthatóak az alacsony térerősségű mérésen is. (CG: centralis mirigy, PZ: perifériás zóna, NVB: neurovascularis köteg, R: rectum, IPLwECE: intraprostaticus lézió extraprostatikus terjedéssel)

A beavatkozásokat ma már konvencionális, nagy térerősségű készülékekre is adaptálják. Elsődleges oka a 1.5T nyújtotta kiváló képminőség, gyorsabb szekvenciák és amennyiben endorectalis tekercs mellett végzik, a funkcionális eredmények közvetlen felhasználásának lehetősége is (37,44-46,57,58). *Menard* és mtsai, a Johns Hopkins Memorial Hospital munkacsoportja oldalfekvő helyzetben végeztek először 1.5T készüléken MR vezérelt prostata HDR brachytherápiát és biopsiát, mely során a szúráshoz a beteget kihúzták a mágnesből, majd visszatolták a tüpozíció ellenőrzése céljából (44-46). MR vezérelt prostata

szöveti mintavételt ma már európai centrumok is végeznek nagy térerősségű mágnesben (59). A nagy térerősségű MR-ben végzett beavatkozások legnagyobb korlátja a diagnosztikus készülékekhez való hozzáférés. Ez hazánkban gyakorlatilag megvalósíthatatlan. Ehhez társul a nagy térerősség által diktált speciális feltételek, időigényesség valamint hazánkban a finanszírozás teljes hiánya. Emellett komoly technikai kihívások is jelen vannak, mint például a beteg méretei, beteg pozicionálása valamint a perineumhoz való hozzáférés, lehetőség szerint úgy, hogy a beteget ne kelljen ki-be mozgatni a mágnesben. Részben emiatt, részben a minél kontrolláltabb tüvezetés céljából a manuális behelyezést számítógép vezérelt, robot asszisztált technikákkal próbálják helyettesíteni, valamint fókuszba került az ún. rövid, széles apertúrájú mágnesek használata is (58,59).

Az MRI adta képalkotási előnyöket felhasználhatjuk többek között az *in vivo* végbél dozimetria akár detektor szintű modellezéséhez, így annak prediktív becsléséhez is (60). Ezzel kapcsolatos tevékenységünk jelenleg kibontakozóban van (60). Emellett az MRI lassan, de biztosan a „seed” implantációt követő postimplantációs dozimetria nélkülözhetetlen elemévé válhat (61).

## **1.8 Az MR vezérelt prostata BT hátrányai**

Az MR vezérelt technikáknak a feltüntetett előnyök mellett hátrányai is vannak, melyeket következő pontokban foglalhatunk össze:

1. Idő-, munkaerő-, hely- és anyagköltséges
2. MRI kompatibilis eszközök, -anaesthesia igénye
3. MRI abszolút kontraindikációi egyben kezelési kontraindikációt is jelentenek
4. A beteg testmérete betegszelekciós tényező lehet
5. Nem valós idejű leképezés
6. Képalkotási protokollok igénye
7. Eszköz-katéterrekonstrukciós protokollok igénye
8. Többlépcsős komplex beavatkozások -szigorúbb minőségbiztosítási protokoll.

## **1.9 Intézeti motiváció, előtörténet**

A legfontosabb motivációs ok az Intézetünk Diagnosztikai részlegében álló 0.35T o-MR (3.ábra) (Signa Ovation; General Electric Healthcare; Milwaukee; USA) szabad

kapacitása volt, melyhez jelenleg a hét 4 munkanapján teljes műszakban szabad hozzáférésünk van. Ennek megfelelően már 2004-ben elkezdődtek az MR asszisztált nőgyógyászati HDR-AL kezelések, mely munkafolyamat jelenleg is tart, kiteljesedését éli (62,63). Megemlítendő, hogy Intézetünknek 15 éves munkakapcsolata van a bostoni Brigham & Women's Hospital -al, ahol 1998 óta végeznek MR vezérelt seed implantációt, valós idejű dozimetria egyidejű alkalmazásával (53). A metodika kialakításakor ugyancsak fontos szempont volt, hogy az a közelterápia mellett napjainkra egyre népszerűbb és hatékonyabb MR vezérelt biopsziás beavatkozások kivitelezésére is alkalmas legyen.

Ezek a tényezők lassan, de biztosan körvonalazták az Intézet MR vezérelt prostata közelterápiás elképzeléseit, melyek 2005 őszén gyorsultak fel. A témával kapcsolatos első Intézeti beszámolóra 2006 januárjában került sor. A munkacsoportnak nagy lökést adott Vandulek Csaba kutató radiográfus, akinek érkezése áttörést hozott a képi szekvenciák terén. A prostata intervenciós módszer kidolgozása, folyamatos fejlesztése gél fantomon, kadáver majd élő állatkísérletes modelleken történt meg (64). Ezzel párhuzamosan intenzív kommunikációt folytattunk a Kaposi Mór Oktató Kórház urológiai és anaesthesiológiai osztályaival, melyek végül egy közös interdiszciplináris protokoll kidolgozásához vezettek. Az urológiai társzakma hozzáállását mi sem mutatja jobban, mint az évről évre növekvő betegszám. 2007 októberében megtörtént az első humán beavatkozás, melyet 2008-ban 10, 2009-ben 13, végül 2010 augusztusáig 16 tüzelés követett. A beavatkozásszám 2010-ben várhatóan eléri a 25-öt, ami éves szinten a kuratív intencióval sugarazott betegek 1/3-a. A prostata HDR-AL kezelést természetesen az elfogadott nemzetközi indikációnak megfelelően, „boost” formájában indítottuk.



**3. ábra. 035 T o-MR**

## 2 Problémafelvetés-Célkitűzések

Az MR vezérelt beavatkozások különlegességét elsősorban az adja, hogy maga az intervenció mágneses környezetben zajlik. Önmagában ez a tény speciális, kihívást jelentő feladatokat támaszt kezdve az anaesthesia kérdésétől, az MR kompatibilis eszközök igényén át a speciális szekvenciákig, azok interpretációjáig. Célunk tehát egy ilyen komplex prostata intervenció kidolgozása volt, mely primeren célozta a transperinealis közelterápiás módszer, másodlagosan pedig a biopsziás lehetőségek megvalósítását.

Célkitűzéseinket a következőképpen fogalmazhatjuk meg.

1. MR vezérelt prostata HDR-AL BT metodika kidolgozása illetve tesztelése:

- Gél-in vitro közegben
- Élő kutya kísérletekben.

2. Az MR vezérelt humán HDR-AL BT elindítása, klinikai rutinba integrálása, a következő sarokkövek részletes leírásával, interpretációjával:

- Metodika
- Katéterbehelyezési pontosság
- Képmínőség
- Szervmozdulás
- Dozimetriai kiértékelés
- Intervenciók toleranciája, akut mellékhatások kiértékelése
- Munkaidő
- Biokémiai kontroll, késői mellékhatások, életminőség analízis-pusztán tájékoztató jelleggel, tekintettel a rövid követési időre és alacsony betegszámra.

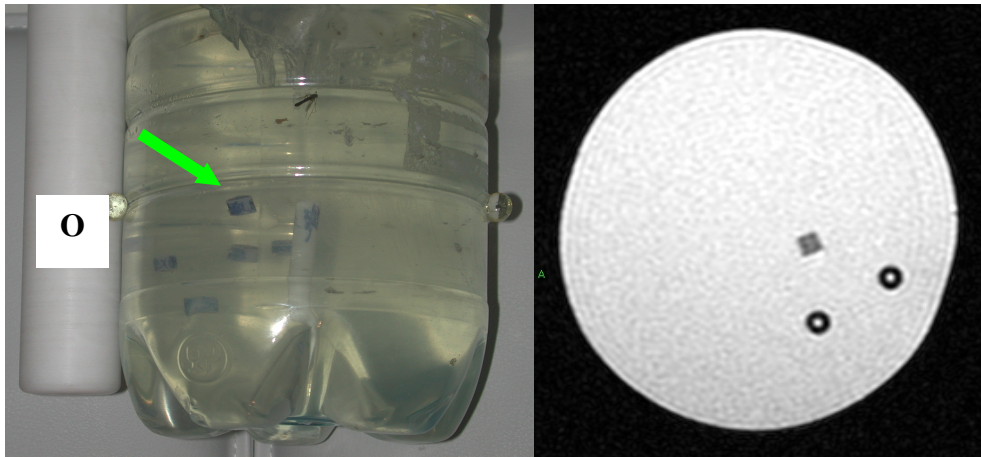
### 3 Beteganyag és módszer

A metodika kidolgozása 2006 őszén kezdődött, melynek kezdeti lépései fontos részét képezik a napjainkra rutin beavatkozássá váló MR vezérelt prostata közelterápiás beavatkozások evolúciójának. Mivel az állatkísérletek a humán beavatkozások modellezését szolgálták, a metodikát az önismétlés elkerülése végett egyszer, a teljesség igényével részletezzük, a különbségeket, az egyes evolúciós fejlesztéseket, módosításokat pedig kiemeljük.

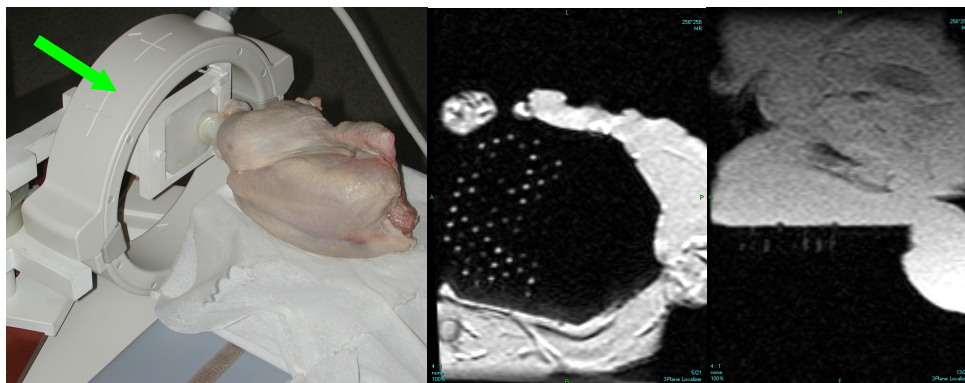
#### 3.1 Gél, in vitro állatmodellek

Az alábbiakban részletezett egymásra épülő modellek fő célja elsősorban az volt, hogy körvonalazzuk az eljárásról kialakított elképzeléseinket, teszteljünk szekvenciákat, eszközöket valamint, hogy megbizonyosodjunk a céltérfogat-behelyezési pontosságról alacsony rezisztenciájú, tónustalan szöveteken.

1. Gél modellként műanyag palackokat használtunk, melyekben étkezési zselatint rétegeltünk, az egyes rétegek közé pedig különböző mélységben (5-13 cm) térben egymástól elszórva 10 db műanyag gyűrűt helyeztünk el (4. ábra). Ezek képezték a céltérfogatot.
2. *In vitro* állatmodellként, elsőként bolti csirkét használtunk, melynek belsejébe kompaktabb konzisztenciájú T2 FSE méréseken alacsony jelintenzitású sertés vesét helyeztünk el (5. ábra). A vesékbe céltérfogat gyanánt random módon E-vitamin kapszulákat implantáltunk.
3. Harmadik fázisban kadáver kutyamodelleket használtunk, melyek az *in vivo* kutyakísérletek előtornácát jelentették. A kutyákat oldalfekvő helyzetben pozícionáltuk, a céltérfogatunk a dűlmirigy volt.



**4. ábra. Gélfantom.** Terápiás elrendezés (bal), a benne elhelyezett műanyag markerekkel (zöld nyíl) (O: *obturator*). T2 FSE mérés (jobb). Jól azonosíthatóak a markerek a magas jelintenzitású környezetben.



**5. ábra. Csirke modell.** Terápiás pozíció a felületi tekercessel (zöld nyíl) (bal). 3D lokalizáló MR mérések a géllal kitöltött templátról (jobb).

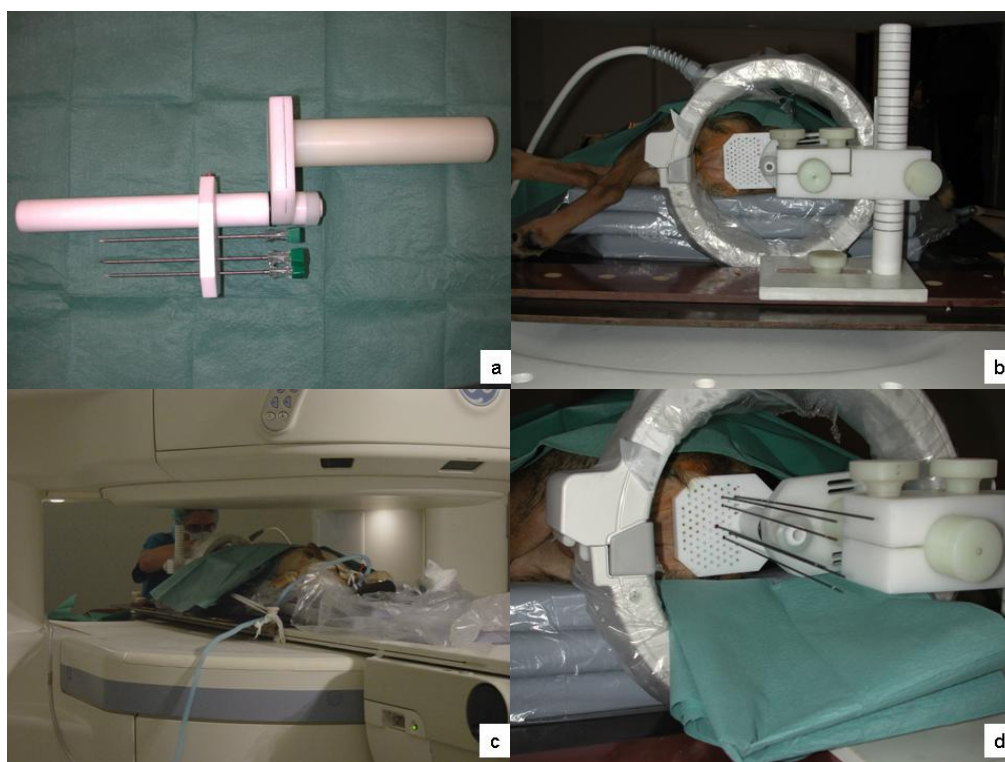
### 3.2. *In vivo* kutya modellek

Miután kadáver egyedeken a lentiekben részletezett eljárási protokollt többé-kevésbé kidolgoztuk, megkezdjük az *in vivo* kutya kísérleteket (64). A beavatkozásokat 6 élő keverék kutyan végeztük el általános anaesthesiában. A kutyákat a későbbi humán beavatkozásokhoz hasonlóan oldalfekvő helyzetben pozícionáltuk (6. ábra). A kutatási protokollt a regionális kutatásetikai bizottság támogatta (engedélyszám: 246/002/SOM/2006). A beavatkozások 4 kutya esetében kizárólag az intervenciós eljárást modellezték, míg 2 egyednél a katéterbehelyezést követően transzportra, sőt valós kezelésre is sor került.

A katéterbehelyezés *in vivo* szövettani verifikációjának céljából az egyik, kezelésre is kerülő egyednél a műanyag katétereket alcyián kézzel festettük meg. A kezelést követően a



kísérleti egyedeket véglegesen elaltattuk, a prostatát eltávolítottuk és formalinba fixáltuk. A dűlmirigyet 24 óra múlva makroszkóposan megvizsgáltuk, több irányból lefotóztuk, majd a bázistól az apex síkjáig 3 mm-es transversalis szeletekre vágtuk. A szeleteket páronként illetve sorba felfűzve kifotóztuk, majd a megfeleltetett axiális MR szeletekkel összevetettük (Ild. Eredmények, 4.2.4., 18. ábra).



**6. ábra. (a) Templát-obturátor tengely.** Jól látható az obturátorra merőleges valódi templát a coaxialis fémtűkkel illetve a vele párhuzamos, ellenkező irányba néző segédtemplát. **(b) Eszközbeállítás.** Optimális perineális hozzáférés látható. Figyeljük meg a perineummal szembe helyezett templátot, az azt körülvevő felületi tekercset valamint a hordozótálcán rögzített állványt. **(c) Pozícionálás.** Oldalfekvő, lábbal előrenéző helyzetben pozícionált kísérleti állat a nyitott mágnesben. **(d) Tűbehelyezés.** Merev műanyag katéterek implantáció után.

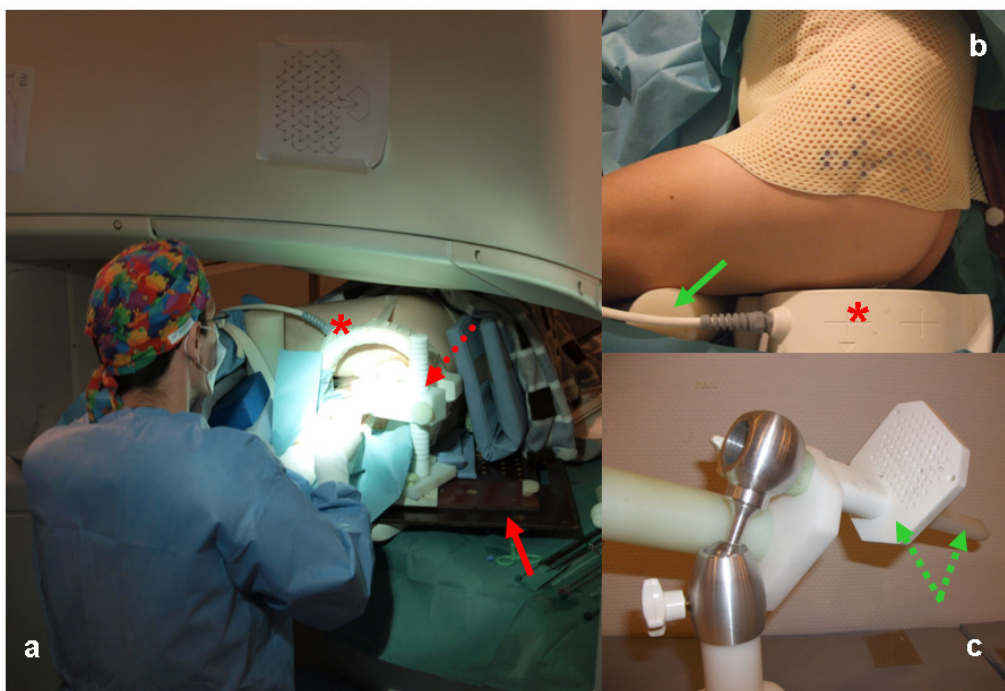
### 3.3. Humán beavatkozások

#### 3.3.1. Pozícionálás

Az MR vezérelt beavatkozásokat a korábban már említett 0.35T térerősségű horizontálisan nyitott MR készüléken epidurális anaesthesiában végeztük. Az o-MR sajátos felépítéséből adódóan kezdetben úgy tűnt, hogy a maximális gáttájéki hozzáférés, mely alapfeltétele a beavatkozásnak, csak oldalfekvő helyzetben, felhúzott lábakkal realizálható.



Ennek szellemében az első években a betegeket a felvezető állatkísérletekhez hasonlóan oldalfekvő, lábbal felhúzott, azokkal előrenéző ("feet first") helyzetben pozicionáltuk, a leképezéshez pedig egy, a glutealis szövetekhez támasztott felületi körtekercset használtunk (6-7. ábra). Az oldalfekvő pozíció, a kutyákhoz képest hatványozottan nagyobb testtömeg megkövetelte a beteg fokozott rögzítését valamint a nyomási pontok körültekintő alátámasztását. Ezért mind a beteget, mind a katéterek szélesztéséhez gyártott céleszközt egy, 8 mm vastag textilbakelit hordozótálcára helyeztük (6. ábra). Ezen helyeztük el a betegtranszportot, stabil pozicionálást lehetővé tevő betegfixáló mechanizmusokat, azaz a tetszőlegesen állítható térd-és lábszártámaszt, valamint a thermoplasticus maszkrogzító füleket is (7. ábra). A betegszállító tálca koncepciójának elve tehát az, hogy a beteg az implantáció során realizált pozíciójában mozgatható, így a szervmozgások, katéter kimozdulás kockázata nagyfokban csökken. A nyomási pontok alátámasztásához speciális habszivacs párnákat használtunk. A legnagyobb kihívást a váll alátámasztása jelentette, hiszen a beteg a két mágnes közé csak a vállszélességének függvényében kisebb-nagyobb rotációval fért be, így vastag alátámasztást nem használhattunk. A váll discomfort érzetének csökkentésére lokálisan suprascapularis ideg blokádot alkalmaztunk, egyben az intervenciót követően az alátámasztást fokoztuk, a beteg vállát átmozgattuk. Összegezve, az oldalfekvő pozíció kihívásai, hátrányai a beteg körültekintőbb, egyben időigényesebb pozicionálási és anaesthesiológiai igényéből, valamint a vállszélesség okozta betegszelekciós kényszerből álltak.



**7. ábra. Humán beavatkozás az o-MR-ban - oldalfekvő, „feet-first” pozíció.** (a) Figyeljük meg a betegszállító tálcát (*piros nyíl*), a rajta elhelyezett állványrendszert (*piros szaggatott nyíl*) és a glutealis régióhoz támasztott felületi tekercset (*csillag*). (b) Thermoplasticus maszkrögzítés térdtámaszokkal (*zöld nyíl*). (c) Templát-obturator tengely (*zöld szaggatott nyíl*) titán gömbcsukló állványzaton.

2009 decemberétől indultak azok a kezdeményezések, majd átalakítások, melyek 2010 januárjától lehetővé tették a betegek hanyattfekvő, kőmetsző helyzetben történő elhelyezését. A betegeket továbbra is lábbal előreálló helyzetben pozícionáltuk, a leképezéshez viszont már gyári medencetekercset használtunk, melyet a betegszállító alaplapon süllyesztettünk. A lábtartó illetve maszkrögzítő mechanizmusokat elhagytuk, helyettük két, styrofoamból készült lábtartó piramist használtunk, melyeken a combokat, térdeket a szállítóalaplapon átfűzött széles hevederekkel rögzítettük (8. ábra). Az intervencióra szolgáló állványrendszer logikusan a beteg két lába között került elhelyezésre az alaplapon. A beteg pozícionálása így leegyszerűsödött, felgyorsult, a betegek komfortérzete lényegesen javult, a váll-anaesthesia elhagyhatóvá vált.



**8. ábra. Humán beavatkozás az o-MR-ben – hanyattfekvő, kőmetsző pozíció.** Figyeljük meg a medencetekercsben fekvő beteget a betegszállító tálcán (*piros nyíl*) (*bal*). Tűzdelés utáni állapot (*jobb*).

### 3.3.2. Képalkotás

A képalkotáshoz használt tekercsek illetve szekvenciák megválasztását a mindenkori aktuális betegpozícióhoz igazítottuk.

Oldalfekvő helyzetben 9-inch átmérőjű gyári felületi tekercset használtunk, melyet steril izolálóba bújtatva a beteg előkészítését, végleges rögzítését követően az állványrendszer köré, a farpofákhoz helyeztünk (6-7. ábra). Tekintettel, hogy a leképezéshez használt tekercs a gáttájékhoz volt támasztva, a legfontosabb kérdés az volt, hogy vajon 12-13 cm-es célmélységben kielégítő-e még a jel-zaj viszony, valamint, hogy nincsenek-e komoly disztorziók ahogy a tekercstől távolodunk. A felvezető gél-, állatkísérletek majd humán tesztelesek ezeket a félelmeinket nem igazolták, a képminőség pedig meglepően jónak volt mondható (lsd. Eredmények 4.1.3, 14. ábra).

Hanyattfekvő helyzetben a beteg gyári medencetekercsben fekszik, viszont excentrikusan, azaz annak mágnes felé eső részén, hogy a kőmetsző helyzet kivitelezhetővé váljon (8. ábra). Így a géllal kitöltött templát került a vizsgálati látótér periferiájára. Komolyabb disztorziót itt sem tapasztaltunk (lsd. Eredmények 4.1.3, 15. ábra).

A képalkotáshoz alapvetően két szekvencia típust használtunk: T1 súlyozott, fast spoiled gradiensecho (T1-FSPGR) illetve T2 súlyozott fast spinecho méréseket (T2-FSE) (lsd. Eredmények 4.2. 16, 21. ábra) A medencetekercsre egy az egyben átvittük az eredeti T2-FSE méréseket, ugyanakkor az T1-FSPGR szekvenciák paramétereit módosítottuk, így egy, a

műanyag katéterekre érzékenyebb szekvenciákat kaptunk. A mérési paramétereinket az 1. táblázat mutatja.

| Paraméterek                 | T2-FSE         | T1-FSPGR | T1-FSPGR |
|-----------------------------|----------------|----------|----------|
| repetíciós idő (TR)         | 3100 ms        | 100 ms   | 100 ms   |
| echo-idő (TE)               | 86 ms          | min      | 3.6 ms   |
| flip angle (FA)             | 60°            | 56°      | 30°      |
| pixel bandwidth (BW)        | 10.42 Hz       | 13.89 Hz | 7.81 Hz  |
| field of view (FOV)         | 32 cm          | 32 cm    | 40 cm    |
| szeletvastagság/spacing     | 5/0 mm         | 5/0 mm   | 5/1.5 mm |
| number of excitations (NEX) | 4              | 6        | 1        |
| képmátrix                   | 256x192        | 256x192  | 224x192  |
| szeletszám                  | 15-30          | 6        | 6        |
| vizsgálati idő              | 3:56 p -7:36 p | 48 s     | 60 s     |

**1. Táblázat.** Az alkalmazott szekvenciák típusai és paraméterei.

A T2-FSE mérések szolgálnak alapul a templát-rekonstrukcióhoz, a virtuális szűrőcsatornák, trajektóriák megtervezéséhez, egyben a kontúrozáshoz és a tervezéshez is. Az axialis szelet sorozat a templáttól a prostata bázis síkjáig készül. Az FSPGR szekvenciákat a képi vezérlés mellett elsősorban az MR kompatibilis fémtűk helyzetének gyors ellenőrzésére és navigációra használjuk. Ezeket, a képenként 8-10 másodperces méréseket a tűk várható pozíciójának megfelelő síkokról képezzük le. Axiális illetve saggitalis síkú méréseket használunk, szükség esetén kiegészítő coronalis mérésekkel.

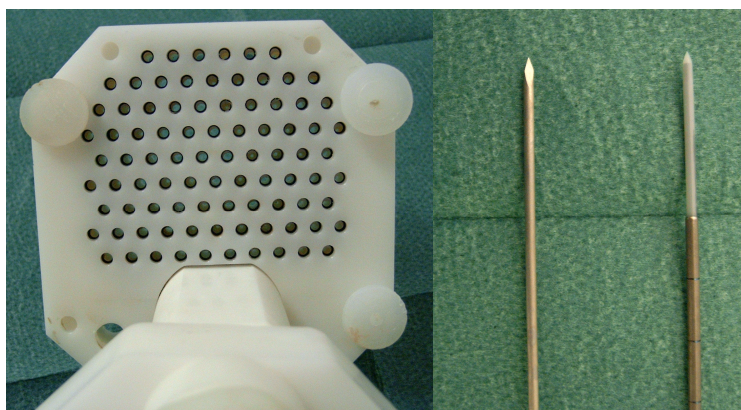
### 3.3.3. MR kompatibilis eszközök

A beavatkozásokhoz egy MR kompatibilis eszközt fejlesztettünk, mely 3 fő részből áll: templát-obturátor tengely, állványzat, betegszállító alaplapp (9. ábra). Az előbbi kettő alapanyaga teflon, míg a betegszállító tálca textilbakelitből készült.

Az obturátort egy 1.8-2.4 cm átmérőjű végbélbe vezetett henger képezi, melyre merőlegesen van rögzítve a gáthoz nyomott, a tűk egyenletes szélesztését, vezetését biztosító sablon, a templát. Az obturátor kezdeti henger alakú profilját a humán beavatkozásokhoz módosítottuk, a prostata felé tekintő felszínt planarizáltuk, így nagyobb térfogatú prostata esetében a recto-prostaticus távolságot, a szervdeformációt csökkenthetjük. Az obturátor tengelyében egy furatot képeztünk, mely lehetővé teszi a beavatkozás alatt a legyűrűző

gázbuborékok kivezetését. Ez segíti elkerülni a végbél falának disztenzióját, annak az implantációs régióba, vagy magas dózisgradiensű környezetbe történő beemelkedését. Mivel az obturator a betegből az implantációt követően nem kerül eltávolításra, a furat lehetővé teszi a rectalis doziméter és MR modelljének reprodukálható felvezetését a sugárterápiás kezelés valamint tervezéses MR készítése alatt. Az obturátor henger alakú fogója egy, az állványzaton fel-le mozgatható tartókarba rögzíthető. Az eszköz a tér minden irányban állítható, MR kompatibilis csavarokkal fixálható. Legújabb fejlesztés gyanánt a templát-obturator tengelyt egy MR kompatibilis titán gömbcsukló állványzatra ültettük (7. ábra).

A sablon szögletes alakú, a tűk szélesztését biztosító lyuk-sorok illetve -oszlopok 5 mm-es távolságban vannak egymástól, maguk a lyukak 14 G átmérőjű coaxialis tűk befogadására képesek (9. ábra). A gáton keresztüli szúráshoz MR kompatibilis fém coaxialis tűket (14G; In vivo Germany GmbH; Schwerin; Germany) használunk (9. ábra). Miután a beszúrt tű helyzetét a gyors MR szekvenciákon ellenőriztük, a coaxialis tű belső mandrinját eltávolítjuk és azon keresztül műanyag katétert (5F; Proguide; 240 mm; Nucletron; Veenendaal; The Netherlands) vezetünk be (9. ábra). Ezután a külső fémet is eltávolítjuk.



**9. ábra. MR kompatibilis eszközök.** Templát (*bal*), coaxialis fémtű a lumenében felvezetett műanyag proguide katéterrel (*jobb*).

Ennek a sorrendnek az oka sokrétű. A proguide műanyag katéterek a kiképzésüknél fogva – hegyes végük van- szúrásra is alkalmasak. A gát bőrének átszúrása azonban korántsem egyszerű, a gyári tájékoztatóban is fémmel történő előszúrást javasolnak. Emellett a műanyag katéterek szövetekben történő deviációja jelentős, több milliméter is lehet, mely amennyiben már a gát bőrénél elkezdődik, a bázis síkjában már hatványozottan fellép, kadáver kutyaánál – ahol tónustalan szövetek vannak- 10 mm-t is meghaladó eltéréseket

tapasztaltunk. A fém tűvel történő előszűráshoz eleve MR kompatibilis eszközre lenne szükség, ha pedig van, felesleges kockáztatni, hogy a szűrőcsatornába vakon felvezetett műanyag katéter más utat találjon magának. Így esett a választásunk a 14 G coaxialis tűre, mely átmérőjénél fogva merevebb, így a deviáció kisebb mértékű, egyben sínezi a műanyag katéter útját 11.5 cm magasságig. Amennyiben a célmélység ennél nagyobb, a coaxialis tűvégtől a proguide-ot tovább vezethetjük, az esetleges deviáció mértéke az eleve rövidebb úton kisebb. Megemlítendő, hogy a kezdetben használt gyors T1-FSPGR méréseken a nagyon vékony műanyag katéterek pontos körülírása nehézkes volt, viszont a coaxialis artefactok egyértelműen, prompt módon felismerhetők voltak. A kismedence tekercsre szabott módosított gyors szekvenciák ellenben a műanyag katéterekre is érzékenyek.

A műanyag katéterek sablonban történő bizonyos fokú rögzítése alapvető fontosságú, hiszen azok kifelé történő mozgása a kezelés minőségét jelentősen ronthatja. Esetünkben ez azért jelentett nagy kihívást, mivel a punkcióra illetve kezelésre használt tűk, katéterek átmérője különböző. Kezdetben a templát operatőr felé eső felszínéhez egy 3 mm vastagságú iker sablont rögzítettünk, két, átellenben felhelyezett MR kompatibilis csavarral. Az ikersablon összefekvő, belső felszínén a lyukakban sterilizált gumigyűrűket ültettünk, melyek rugalmasságuknál fogva a coaxialis tűk eltávolítása után eredeti, műanyag katéterre kihegyezett átmérőjükre ugrottak vissza. Az összes katéter behelyezését követően a gumigyűrűk lehetővé tették, hogy a 2 szorító csavar tekerésével a lap-szerint generált nyíró erők a két sablont egymáshoz képest elmozdítsák, így valamennyi katéter rögzítését véglegesítsék. A módszer hátránya az volt, hogy nem sikerült homogénen minden sablonlyukban azonos mértékű rögzítést generálni, másrészt a gáton összefekvő szövetek a még bele nem betekert ikersablont elmozdíthatták, így a coaxialis tűk identikus pontokon történő átvezetése nehézkessé vált. A katéterek homogén, megfelelő fixációját egy 3 mm-es sterilizálható szilikonlappal oldottuk meg, melyet a sablonhoz rögzítettünk, az adhéziót a templátrekonstrukcióhoz használt steril sebészi gél is elősegítette.

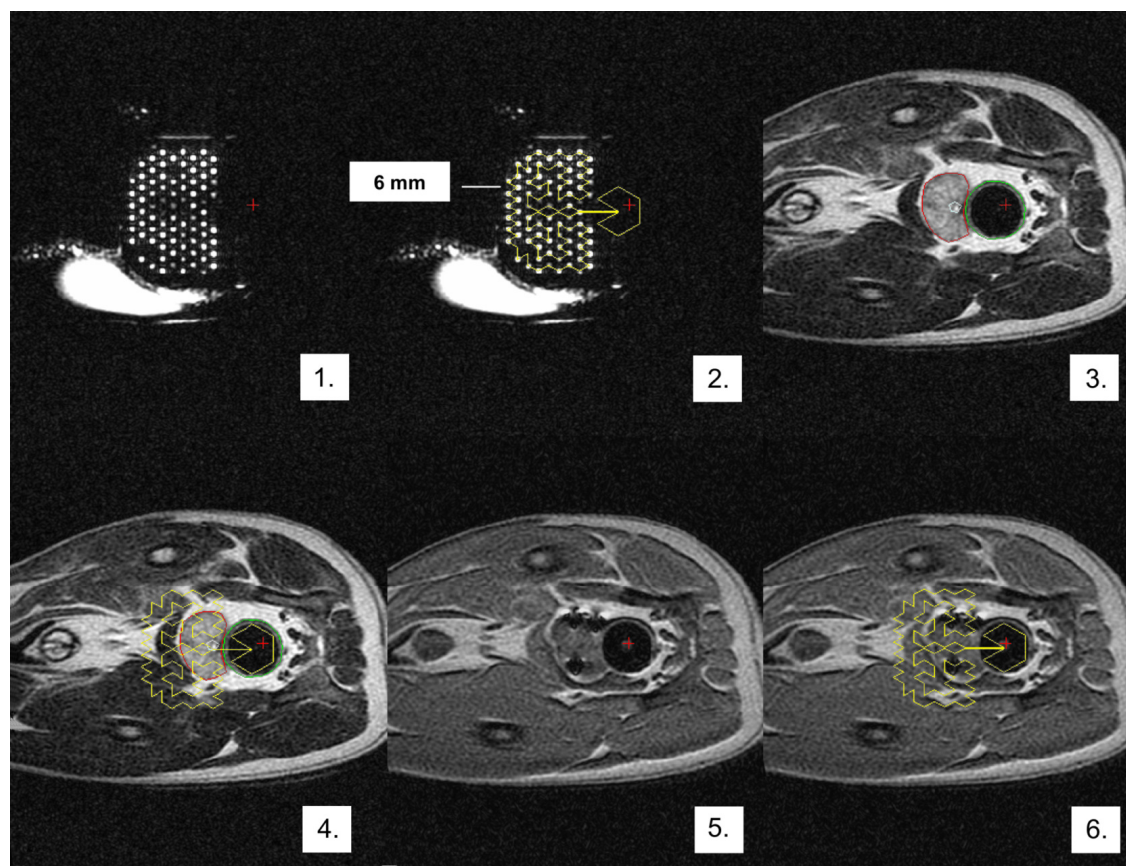
A betegszállító tálcáról a fentiekben már ejtettünk szót, fő feladata az állványzat rögzítésén túl a betegszállítás és a reprodukálható, stabil pozicionálás.

### **3.3.4. Templátrekonstrukció, trajektóriatervezés**

A templát-rekonstrukcióhoz és -projekcióhoz az MR készülékkel on-line kapcsolatban lévő tervezőrendszerünket használjuk. (Theraplan Plus version 3.8; Anatomy Modelling; MDS Nordion; Quebec; Canada, Brachyvision version 8.1; Varian Medical Systems, Inc;



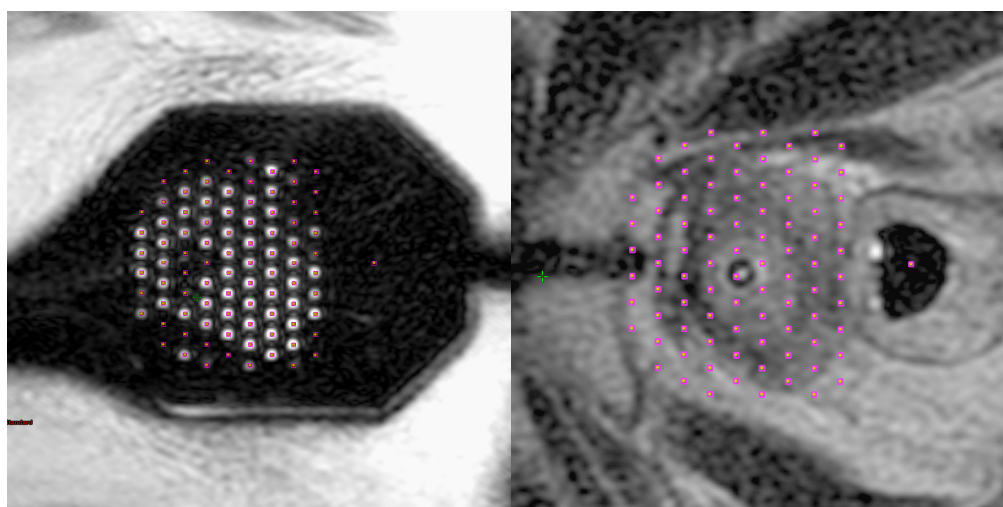
Palo Alto; USA). A rekonstrukció elve, hogy a templát az obturátorral egyetlen, fix geometriájú egységet alkot, amelyben a sablon síkja az obturátor hossz tengelyére merőleges, így a templáton keresztüli, ideálisan annak síkjára merőleges szűrési irány éppen az obturátor hossz tengelyével párhuzamos. Első lépésben a sablon vezetőlyukait steril géllel töltöttük ki (Instillagel; Farco-Pharma GmbH; Cologne; Germany), így azok a T2-FSE szekvenciákon kitűnően azonosíthatók, a gél egyben elősegíti a coaxiális tűk könnyű behelyezését. (10. ábra). A szabályos háromszögrács geometriájú lyukmintázatot a tervezőrendszer által könnyen kezelhető sokszögmintával jelenítettük meg, amelynek csúcsai a templátlyukakat reprezentálták, és ami az obturátor körvonalát reprezentáló szabályos hatszögön keresztül záródott, egy egységes, úgynevezett templát-obturátor kontúrt (TOK) alkotva (10. ábra). Ez a kontúr tehát az obturátor és a templát lyukainak geometriai viszonyát teljes mértékben reprezentáló fix sokszög, ami megfelelő eltolással és elforgatással a templát axiális MR képére igazítható. A TOK-ot ezt követően az egymást követő MR-szeletekre vetítjük a templát síkjától a hólyagnyakig. Így valamennyi szóba jöhető axiális MR-szeleten gyorsan és nagy pontossággal megmutathatóak a szóba jöhető szűrőcsatornák (10. ábra).



**10. ábra. Templátrekonstrukció,-és projekció - kutya (Theraplan Plus version 3.8).** (1) A síkosítóval kitöltött templát furatok kiválóan vizualizálhatók a T2-FSE szekvenciákon. (2) Illesztett

TOK (sárga). (3) Kontúrozás (*prostata: piros, urethra: világos kék, rectum: zöld*). (4) Rávetített TOK az egymást követő T2 FSE axialis szeleteken. (5) Coaxialis tű artefactok a prostata periférián FSPGR szekvenciákon. (6) Tűbehelyezési pontosság. Illesztett TOK < 3 mm-es deviációt mutat valamennyi coaxialis tű esetében

A 2008-ban érkezett új tervezőrendszerrel a rekonstrukció elve nem, mindössze a TOK grafikus megjelenítése változott meg, azaz a szúrt csatornák sokszögkontúr helyett különálló pontként ábrázolódnak az egymást követő MR szeleteken (11. ábra). A célmélység minden tű számára a prostata bázis síkja.



11. ábra Templát rekonstrukció- és projekció – humán (Brachyvision vs 8.1).

### 3.3.5. Betegszelekció

A páciens egy válogatott orvosi munkacsoport döntése alapján kerül kiválasztásra, amelynek tagja sugárterápiás-, radiológus-, urológus- és anaesthesiológus szakorvos. Az általunk lefektetett betegszelekciós kritériumok a következők voltak:

- közepes kockázati csoport- T2b/c vagy GS 7 vagy PSA 10 – 20 ng/ml
- magas kockázati csoport - T3a vagy GS 8-10 vagy PSA > 20ng/ml
- nagyon magas kockázati csoport- csak T3bN0M0 stádiumú betegek kizárólag proximális VS érintettséggel
- performance státus: 0-1
- transurethralis prostata resectio (TURP) 6 hónapon túl



- sugárkezelést megelőző prostata volumen  $< 60 \text{ cm}^3$
- obstrukcióra utaló tünetek hiánya: IPPS  $< 18$  ill. maximális áramlási sebesség  $\geq 10 \text{ ml/sec}$
- MR-el kapcsolatos kontraindikációk hiánya
- MR-ben megtörtént sikeres pozícionálási próba, szeméremív interferencia hiánya
- epiduralis anaesthesiára való alkalmasság.

A staging vizsgálatok magukba foglalták az iPSA érték rögzítését, a teljes histopathológiai dokumentációt, az RDV-t, a medence tekerccsel±végbéltekerccsel végzett kismedence MRI, mellkas-has CT vizsgálatot illetve magas kockázatú betegeknél a csontizotóp vizsgálatot. A tervezett klinikai kutatási protokollt az Egészségtudományi Tanács Kutatásetikai Bizottsága hagyta jóvá (engedélyszám: 84-261/2008-1018EKU).

### **3.3.6. Betegpopuláció és daganatok jellemzői**

2007 október és 2010 augusztus között 34 betegen összesen 39 MR vezérelt prostata HDR-AL közelterápiás „boost” kezelést végeztünk. 29 beteget kezeltünk 1 frakcióban, míg 5 páciensnél 2 ülésben végeztünk brachytherápiát. A tűzdelés 18 esetben követte, 11 betegnél megelőzte a teleterápiát, míg 5 páciensnél a teleterápiát a két közelterápiás beavatkozás közé ütemeztük.

12 betegnek volt MR-en vizualizálható tumora. A betegpopulációra illetve daganatokra vonatkozó adatokat a 2. táblázat mutatja. Az alacsony kockázatú beteg kivételével az összes beteg részesült neoadjuváns illetve konkurrens hormondeprivációban, az adjuváns hormonellenes kezelés időtartamát az urológus társzakma határozta meg.

| Változók                                                 | Értékek          |
|----------------------------------------------------------|------------------|
| Betegszám                                                | 34               |
| Bevatkozások száma                                       | 39               |
| Életkor, évek, átlag (tartomány)                         | 65.7 (53-77)     |
| Prostata volumen, átlag, cm <sup>3</sup><br>(tartomány)* | 20.9 (12.1-38.9) |
| Alacsony kockázat                                        | 1                |
| Közepes kockázat                                         | 15               |
| Magas kockázat                                           | 16               |
| Nagyon magas kockázat                                    | 2                |
| T stádium †                                              |                  |
| T1c                                                      | 10               |
| T2                                                       | 12               |
| T3a                                                      | 10               |
| T3b                                                      | 2                |
| iPSA, ng/ml, átlag (tartomány)                           | 16 (3.9-57.4)    |
| GS, medián, (tartomány)                                  | 6 (2-8)          |
| IPPS, medián, (tartomány)                                | 6 (1-18)         |
| TURP, (betegszám)                                        | 2                |
| Qmax, ml/s, átlag (tartomány)                            | 17.3 (11-38.3)   |

## 2. Táblázat. Beteg- és daganatjellemzők

*Megjegyzés:* \* A térfogatokat ellipsoid formula ( $0.52 \times \text{magasság} \times \text{szélesség} \times \text{vastagság}$ ) alapján számoltuk ki kismedence MRI információi alapján, † Klinikai (American Joint Committee on Cancer Staging System, 6th edition) és kismedence MRI stádium.

### 3.3.7. Katéterbehelyezés

A BT-t megelőzően a beteget felfektetjük a nyitott MR-ben. Ennek célja a beteg fizikai paramétereinek, pozícionálási lehetőségeinek felmérése, a szeméremív-összeférhetetlenség kizárása, valamint esetlegesen virtuális terv készítése. Amennyiben a beteg alkalmas az intervencióra, osztályos felvételre kerül a Kaposi Mór Oktató Kórház Urológia Osztályára. A műtétet megelőző két napon a betegnél profilaktikus antibiotikus (2x500mg Ciprofloxacin) és alfa-blokkoló (Tamsulosine 0.4 mg/nap) kezelést kezdünk, és bélelőkészítést végzünk. Az intervenciót epidurál anaesthesiában végezzük. A húgyhólyagba ballonos hólyagkatétert vezetünk fel, a ballont kontrasztanyaggal (Omnipaque 350; General Electric Healthcare; Amersham; UK) töltjük fel. Miután az anaesthesia beáll, digitális rectalis vizsgálat, majd a perineum borotválása, sterilizálása és izolálása történik. A beteget a fent említett pozíciókban a hordozó tálcára fektetjük. Ezt követően az obturátort a rectumba helyezzük, ezzel egyidejűleg a géllal előkészített templátot a perineumhoz nyomjuk. A templát-obturátor tengelyt az állványzaton keresztül a hordozó tálcára fixáljuk. A tekercseket

elhelyezzük, majd 3D lokalizáló MR méréseket készítünk. Az eszköz pozicionálásánál arra törekszünk, hogy az obturator az urethra tengelyével mind sagitalis, mind coronalis síkban párhuzamos legyen. Fontos szempont még, hogy a behelyezett eszköz a szervben kompressziót ne okozzon valamint, hogy a recto-prostaticus távolság lehetőleg nagyobb legyen, mint 3 mm. Amennyiben ezek a feltételek teljesülnek, T2-FSE méréseket végzünk axiális illetve saggitalis síkban a templát síkjától a hólyagalapig. Az axiális szeleteket a tervezőrendszerbe on-line digitális formában exportáljuk. Berajzoljuk a prostatát és az urethrát. Ezután templát-rekonstrukció, majd a megfelelő szűrőcsatornák, trajektóriák kiválasztása történik. A trajektóriák megválasztása tapasztalati úton történik. A potenciális szűrési pontokat erre a célra készített vezetősablonon rögzítjük, melyből kettős kontroll céljából mind a fizikus, mind az operátor kap egy-egy példányt. Az elkerülendő és teljesített sablonpontokat különböző színkóddal jelöltük. Az operátor és a radiográfus között a beavatkozás alatt állandó verbális kapcsolat van. Emellett a képi információ projektoron keresztül folyamatosan kivetítésre került az MR teremben.

A tűzdelést a prosztata rögzítésével kezdjük. A szűrés során az oldalakat váltogatjuk, elkerülvén a szervmozdulást illetve rotációt. Az első 4 tűt periurethralisan helyezzük be. Ezeket a katétereket primeren a bázis síkjáig vezetjük, egyben a referenciasíkot is reprezentálják. Ezt követően a vezető sablon segítségével a perineumon át egyenletesen szélesztjük a katétereket. A szűréshez a korábbiakban részletezett MR kompatibilis fém coaxialis tűket használjuk. A beszűrt tű helyzetét a gyors, T1-FSPGR szekvenciákon ellenőrizzük. Amennyiben az megfelelő, a coaxialis tű belső mandrinját eltávolítjuk és azon keresztül műanyag katétert vezetünk be. Ha a tűk pozíciója nem megfelelő, azt újraszűréssel, manuális vezetéssel korrigáljuk. A beavatkozások kezdetén minden egyes coaxialis tű behelyezése után ellenőrző mérésekre került sor, jelenleg 4-5 coaxiális tű bevezetését követi kontroll. A kontrollméréseken nemcsak a katéterek, hanem esetlegesen a beteg, prostata, templát, rizikószervek elmozdulásait, teltségi állapotát is ellenőrizhetjük, amennyiben szükséges a sablont újra regisztráljuk és a trajektóriákat az új szituációnak megfelelően módosítjuk.

Miután valamennyi műanyag katéter a helyére került azokat a templátba épített tűfixációs mechanizmussal rögzítjük, majd T2-FSE mérést végzünk 5 mm-es szeletvastagsággal, mely a brachytherápiás tervezésre szolgál. A tervezési mérés alatt a rectalis szonda MR modelljét az obturátor tengelyében futó furatba helyezzük, annak mélységét dokumentáljuk. Ezt követően a beteget a hordozótálca segítségével, továbbra is

kezelési pozícióban hagyva óvatosan az MR kompatibilis szállítóasztalra csúsztatjuk át, majd a közelterápiás egységbe szállítjuk. A rectumból az obturatort nem távolítjuk el.

A transzportot megelőzően a katétereket a fentiekben részletezett módon rögzítjük, emellett a templát síkjától a külső hosszakat katéterenként lemérjük, dokumentáljuk, egyben a katéterek kilépési síkját alkoholos filccel feljelöljük. Oldalfekvő pozícióban a thermoplasticus maszk lyukrácsaiba a bőrt alkoholos filccel vagy festékkel jelöltük meg, hogy a medence esetleges elmozdulásait szemmel ellenőrizhessük.

A BT-s egységben miután vizuálisan és numerikusan a külső katéter hosszakat ellenőriztük, a katéterekbe sugárfogó markereket helyezünk, az *in vivo* rectalis dozimétert pedig az MR modell felhelyezési mélységéig az obturatorba vezetjük. Ezt követően kétirányú, 0° illetve 90°-os orthogonális rtg felvételeket készítünk (Siremobil Compact, Siemens; Erlangen; Germany). A digitális rtg felvételen a katéterek végének illetve lefutásának a kontrasztanyagos húgyhólyag ballonhoz illetve rectalis doziméterhez való viszonyát ellenőrizzük. Kontrollnak a középsíkú saggitalis MR képsorozatot és/vagy a tervezési MR saggitalis rekonstrukcióját és/vagy a 3D rekonstrukciós képet használjuk.

A kezelés alatt a rectum dózisterhelését az obturátor tengelyébe vezetett doziméter segítségével folyamatosan monitorozzuk. A kezelés után a katétereket eltávolítjuk és perineális kompressziót alkalmazunk. A beavatkozást követően a betegek alacsony molekulásúlyú heparin, szükség esetén nem-szeroid gyulladáscsökkentő illetve folytatólagosan antibiotikum-és alfa-blokkoló terápiában részesülnek.

*In vivo* rectalis dozimetriát valamennyi betegnél végeztünk. A közelterápiás kezelésekhöz HDR-AL rendszert (Gammamed plus, Varian, USA,) használtunk, <sup>192</sup>Ir léptethető sugárforrással.

### **3.3.8. Kontúrozás**

CTV-ként az egész prostatát definiáltuk az urethra és a pre-urethralis régió kivételével. Amennyiben az intra- és/vagy extraprostaticus lézió(k) is látható(ak) az MR sorozaton azokat külön céltérfogatként a CTV-be foglalva rajzoltuk be. Rizikószervként a következő struktúrákat definiáltuk: végbél elülső fala, a végbél elülső falának belső nyálkahártya felszíne, az urethra intraprostaticus (U<sub>IP</sub>) illetve bulbo-membranousos szakasza (U<sub>BM</sub>) valamint a későbbiekben húgyhólyag külső kontúrja. A végbélre vonatkozó első két rizikószerv cranialis illetve caudalis határát a CTV felett illetve alatt 5-5 mm-re határoztuk

meg. A  $U_{BM}$ -ként a húgycső distalis sphinctertől kezdődő 1 cm-es szakaszát kontúrozzuk. A NVK-ket protokolláris jelleggel nem kontúroztuk.

### 3.3.9. Besugárzástervezés

A besugárzástervezés gyakorlata virtuálisan ugyan, de a kadáver egyedeknél már elkezdődött. A besugárzástervezést két különböző tervezőrendszerrel, egyben különböző optimalizációs algoritmusokkal végeztük.

A besugárzástervezéshez az első 6 beavatkozás során dózis-pont alapú optimalizációt (DPO) (Theraplan Plus version 3.8; Anatomy Modelling; MDS Nordion; Quebec; Canada) használtunk. Ezt követően kizárólag inverz optimalizációval (IPO) (Brachyvision version 8.1; Varian Medical Systems, Inc; Palo Alto; USA) dolgoztunk, mely utóbbit, amennyiben szükséges volt, manuálisan grafikai vagy megállási-idő optimalizációval finomítottunk. 12 betegnél volt látható az o-MR képeken makroszkópos tumor. Nyolc beteg esetében törekedtünk arra, hogy az előírt frakciódózist reprezentáló görbe azt maradéktalanul körbevegye, a maradék 4 beteg esetében emellett igyekeztünk az előírt dózis 125%-át a vizualizálható lézió >90%-ra leadni. A céltérfogatra illetve rizikószervekre vonatkozó dózismegkötéseket a 3. táblázatban foglaltuk össze.

| Struktúrák                             | Értékek (%) |
|----------------------------------------|-------------|
| <b>Céltérfogat</b>                     |             |
| V100                                   | $\geq 90$   |
| V150                                   | $\leq 40$   |
| V200                                   | $\leq 20$   |
| D90                                    | $\geq 95$   |
| <b>Urethra-IP</b>                      |             |
| $D_{u0.1}$                             | $\leq 150$  |
| $D_{u1}$                               | $\leq 125$  |
| <b>Urethra-BM</b>                      |             |
| $D_{0.1}$                              | $\leq 125$  |
| <b>Rectum -elülső fal</b>              |             |
| $D_{r0.1}$                             | $\leq 85$   |
| $D_{r1}$                               | $\leq 75$   |
| <b>Rectum elülső fal-belső felszín</b> |             |
| $D_{rmax}$                             | $\leq 60$   |
| <b>Hólyag*</b>                         |             |
| $D_1$                                  | $\leq 75$   |

3. Táblázat. Dózismegkötések. \* 2010 január 1.től

### 3.3.10. Dozimetriai kiértékelés

Az általunk kiértékelt térfogati-és dózis paraméterek, volumetriás indexek az alábbiak voltak.

#### Céltérfogatra vonatkozó térfogati-és dózis paraméterek

- **V100, V150, V200:** a PTV-nek a referenciadózis 100,150, 200%-át kapott térfogata (%)
- **D90:** a PTV 90%-át besugárzott dózis (%)

#### Volumetriás indexek (65-67)

- **DNR:** dose nonuniformity ratio = dózis-egyenetlenségi hányados

$$DNR = V_{150}/V_{100}$$

ahol  $V_{100}$ ,  $V_{150}$ : a referenciadózis 100 illetve 150%-a által besugarazott térfogat ( $\text{cm}^3$ ). Minél kisebb a DNR index értéke, annál egyenletesebb az eloszlás.

- **DHI:** dose homogeneity index = dózishomogenitási index:

$$DHI = (V_{100} - V_{150})/V_{100}$$

Minél nagyobb a DHI, annál homogénebb az eloszlás. A DNR és a DHI komplementer értékű indexek, nem független paraméterek.

- **COIN:** conformity index = konformitási (illeszkedési) index

$$COIN = PTV_{ref}/V_{PTV} \times PTV_{ref}/V_{ref}$$

ahol  $V_{ref}$ : a referenciadózis által besugarazott térfogat,  $V_{ref} = V_{100}$ ,  $PTV_{ref}$ : a PTV-nek a referenciadózissal besugarazott térfogata,

A COIN index kifejezi a céltérfogat referenciadózissal történő lefedettségét, valamint azt is, hogy az egészséges szövetből mekkora rész kapja meg feleslegesen a referenciadózist. Minél nagyobb a COIN, annál konformálisabb a dóziseloszlás (ideális értéke 1, amikor a PTV lefedettsége 100%-os és a PTV-n kívüli szövetek kevesebbet kapnak az előírt dóziséból).

#### Dózis paraméterek a rizikószervekre

- **D<sub>r0.1</sub>, D<sub>r1</sub>, D<sub>r2</sub>:** a rectum fal legnagyobb dózist kapott 0.1 ill. 1 ill. 2  $\text{cm}^3$ -ének dózisa (%)
- **D<sub>u0.1</sub>, D<sub>u1</sub>:** az urethra legnagyobb dózist kapott 0.1 ill 1  $\text{cm}^3$ -ének dózisa (%)
- **D<sub>u1</sub>:** az urethra legnagyobb dózist kapott 1 %-nak dózisa (%)
- **D<sub>rmax</sub>:** maximális pont-dózis az elülső rectumfal nyálkahártya felszínén

### 3.3.11. Teleterápia

A külső irradiációt 3D konformális technikával 3-6 mezőből végeztük. A külső irradiáció összdózisa a BT frakciószerától függően 45-60 Gy volt. A CTV megállapításakor a prostata köré a mikroszkopikus extraprostaticus terjedés lefedése céljából 3-5 mm-es biztonsági zónát húztunk, melyből mind a húgyhólyagot, mind a végbélet kivontuk. Amennyiben csak egy közelterápiás beavatkozást végeztünk, a teleterápia alatt fokozatos mezőszűkítést alkalmaztunk. A közepes kockázati csoportban az első négy páciensnél ún. alacsony kismencedei besugárzást végeztünk (craniális határ a sacroiliacalis ízület alja), majd a teleterápiás protokollunk változott, így a CTV1 csak a prostatát és a teljes vesicula seminalisokat foglalta magába. CTV2 a prostatán kívül csak az ondóhólyagok gyökét, azaz proximalis 1 cm-ét jelentette. A magas kockázatú betegcsoportban CTV1-ként a regionális kismencedei nyirokrégiókat (arteria iliaca externa, arteria iliaca interna, obturator fossa illetve presacralis régiók) is berajzoltuk. A kiegészítő dózist kapó CTV2 viszont az ondóhólyagok proximalis 2 cm-ét, T3b stádiumú betegség esetén pedig a teljes ondóhólyagokat magába foglalta. A tervezési céltérfogatokat (PTV1, PTV2) a CTVk-ből 1 cm-es isotropicus margóval képeztük. A PTV1 összdózisa 45-50,4 Gy, míg a PTV2 összdózisa 10-16 Gy volt.

### 3.3.12. Ekvivalens dózis (EQD), biológiaiag effektív dózis (BED)

29 betegnél 1 frakcióban, míg 5 betegnél két ülésben adtunk BT-t. A frakciódózis az első betegnél 10 Gy volt, majd 2009 őszéig 8 Gy frakciódózissal dolgoztunk. Ezt követően emeltük a dózist 9 Gy-re. Amennyiben az  $\alpha/\beta$  hányadost 3 Gy illetve 1.5 Gy-nek tekintjük, akkor a kombinált kezelésünk keretében leadott 2 Gy –re normalizált EQD illetve BED a következőképpen alakul.

| Frakcionálás | Betegszám | $\alpha/\beta = 3 \text{ Gy}$ |           | $\alpha/\beta = 1.5 \text{ Gy}$ |           |
|--------------|-----------|-------------------------------|-----------|---------------------------------|-----------|
|              |           | EQD                           | BED       | EQD                             | BED       |
| 1x10 Gy      | 1         | 86.0                          | 143.3     | 92.9                            | 216.7     |
| 1x8 Gy       | 12        | 77.6                          | 129.3     | 81.7                            | 190.7     |
| 2x8 Gy       | 4         | 81.2                          | 135.3     | 89.4                            | 208.7     |
| 1x9 Gy       | 16        | 80-82                         | 133.3-136 | 82.6-87                         | 165.3-203 |
| 2x9Gy        | 1         | 91.6                          | 152.6     | 97.4                            | 194.8     |

**3. Táblázat.** EQD és BED a különböző frakciódózisoknak, ill. frakciószerének megfelelően.

### 3.3.13. Mellékhatások, életminőség

A korai és késői sugárterápiás mellékhatásokat összegezve valamint tünet orientáltan is kiértékeltek a komplex terápiát követő 1, 3, 6, 12, 18, 24 hónappal. Akut mellékhatásnak a terápiát követő 90 napon belüli eseményeket tekintették, minden ezt követő mellékhatást későinek minősítettünk. Az akut mellékhatásokat a Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Ghenti munkacsoport által kibővített ajánlása szerint osztályoztuk (10), míg a késői mellékhatások elemzéséhez a Common Terminology Criteria for Adverse Event 3.0 verzióját (CTCAEv3) használtuk (68). A fent említett toxicitás skálák jellemzői, hogy a mellékhatásokat 5-ös fokozatú skálán osztályozzák: Grade (Gr.): 1- enyhe, Gr. 2- közepes, Gr. 3- súlyos, Gr. 4- életet veszélyeztető, Gr. 5- halál. A mellékhatásokat Gr. 2 fokozatúnak minősítettük, amennyiben a tünetek enyhítésére akár egy alkalommal is gyógyszeres beavatkozásra volt szükség, pl. alfa-blokkolók vagy loperamide használata dysurias vagy hasmenéses panaszokra.

Az életminőség felméréséhez az átfogó Expanded Prostate Cancer Index Composite- átfogó életminőség kérdőív csomag (EPIC) használtuk (69). A kérdőívet a beteg tölti ki, mely nemcsak a páciens vizelési-, székelési-, szexuális- valamint hormonális funkcióiról, hanem azok beteg általi szubjektív megítéléséről is adatokat szolgáltat. Az egyes alegységekből származó pontszámokat százalékokba konvertáljuk, alegységenként 0-100% érhető el. Magasabb pontszámok, százalékos értékek jobb életminőséget jelentenek. Tekintettel a rövid követési időre, a betegcsoport közel 100%-ban használt hormonellenes kezelésre, a neoadjuváns-adjuváns hormonellenes kezelés hosszának variabilitására, dolgozatomban elsősorban a húgyúti illetve székelési funkciók kiértékelését mutatjuk be.

A vizelési funkciók még szélesebb körű betekintéséhez a Prosztata tünetek nemzetközi mutatója (IPPS) kérdőívet is használtuk. Az IPPS egy közismert, a vizelési funkciót 7 al-funkcióban felmérő kérdőív, 0 és 35 pont között adható összpontszámmal. Minél alacsonyabb a pontszám, annál jobb a vizelési funkció.

A betegeket a külső sugárterápia alatt hetente látta sugárterápiás szakorvos. A beteg valamennyi megjelenésekor történik RDV illetve kérdőívelemzés. Az első szérum PSA levétel a kezelést követő 3 hónapos kontrollon történik, majd félévente. Amennyiben klinikai gyanú van, keresztmetszeti képalkotó és, csontizotóp vizsgálatok is történnek.



### 3.3.14. Statisztika módszerek

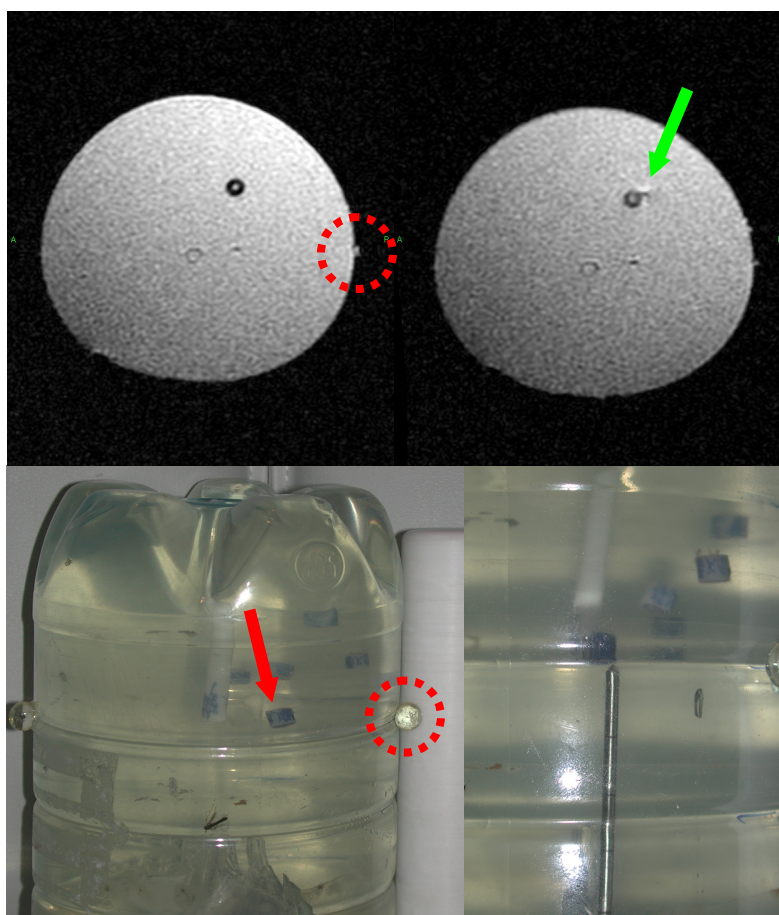
A statisztikai elemzést Microsoft Excel illetve StatSoft Statistica 7.0 programokkal végeztük. A DPO csoport dozimetriai eredményeiről a nagyon alacsony betegszám és a tervezőrendszer különbözősége miatt mindössze leíró statisztikát adtunk. Az inverz tervezési csoporton belül viszont összehasonlítottuk az oldalfekvő ( $IPO_o$ ) illetve hanyattfekvő ( $IPO_h$ ) pozícióban kezelt betegek terveinek dozimetriai paramétereit. A dozimetriai adatok összehasonlításának kiértékeléshez nem-parametrikus Wilcoxon-Matched Pairs tesztet használtunk. Az EPIC illetve IPPS adatok összehasonlító elemzéséhez nem-parametrikus Friedman ANOVA és Kendall konkordancia ANOVA variancia-analízist használtunk. Az átlagértékek összehasonlításakor a szignifikancia szint,  $p \leq 0.05$  esetén tekintettük a különbséget szignifikánsnak.

## 4 Eredmények

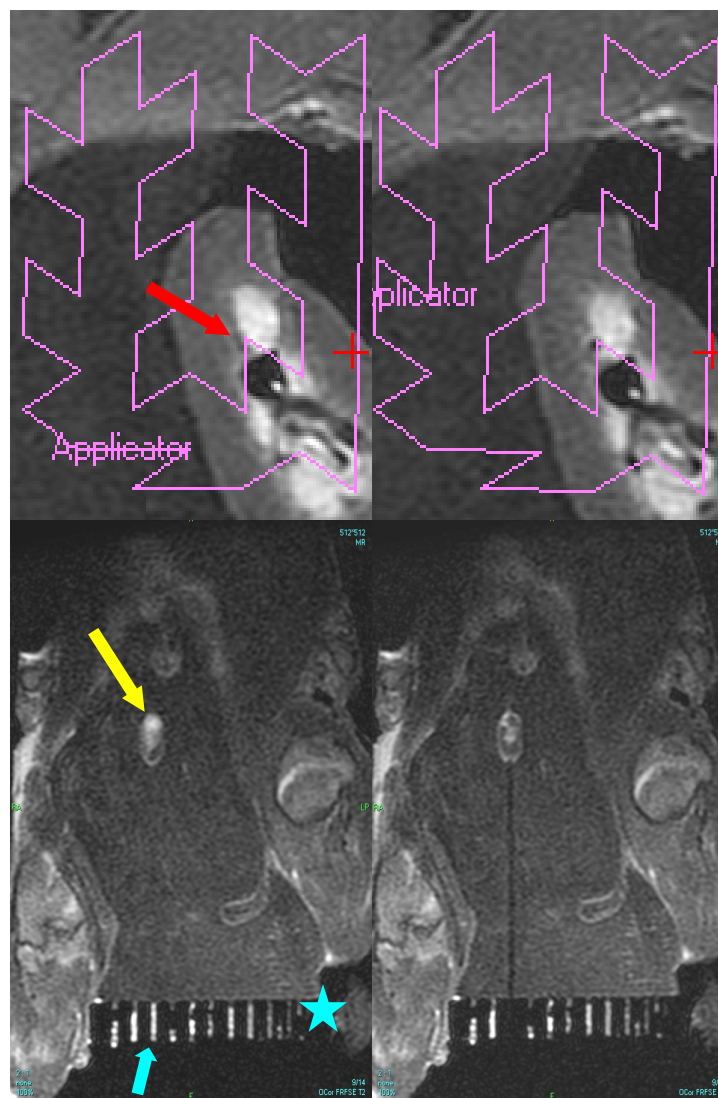
### 4.1 Gélphantom, *in vitro* kísérletek

#### 4.1.1 Tűbehelyezési pontosság

Az átlagos tűbehelyezési pontosság  $\pm$  standard deviáció (SD) gélphantomban, sertésvesében valamint kadáver kutyaiban  $1.0 \pm 0.4$  mm,  $1.1 \pm 0.6$  mm illetve  $1.9 \pm 1.1$  mm volt. A gélphantomban a tűbehelyezést minden esetben vizuális megerősítés is követett, mely az MR felvételekkel minden esetben jól korrelált (12-13. ábra).



**12. ábra. Gélphantom tűzdelés.** Az E vitamin kapszulák (*piros szaggatott gyűrű*) síkjában kiválasztott cél-marker (*piros nyíl*) illetve az ezt a síkot reprezentáló T2-FSE mérés (*bal oszlop*). A találat MR- (*zöld nyíl*) ill. vizuális megerősítése (*jobb oszlop*).



**13. ábra. Intervenció csirke fantomban. T2-FSE mérések axiális síkban (felül).** A kiválasztott szűrőcsatornát a rekonstruált TOK-on piros nyíl jelöli (bal). Re-projektált TOK: < 1mm-es pontosságú katéterbehelyezés (jobb). **T2 FSE mérések coronalis síkban (alul).** Sertésvesében elhelyezett E vitamin kapszula (sárga nyíl) a target. A géllal kitöltött trajektóriák kiválóan ábrázolódnak a templátban (csillag), köztük a kiválasztott szűrőcsatorna is (kék nyíl). (bal). Kontroll MR, a közelterápiás katéter gyakorlatilag deviáció nélkül ér el a céltérfogatig (jobb).

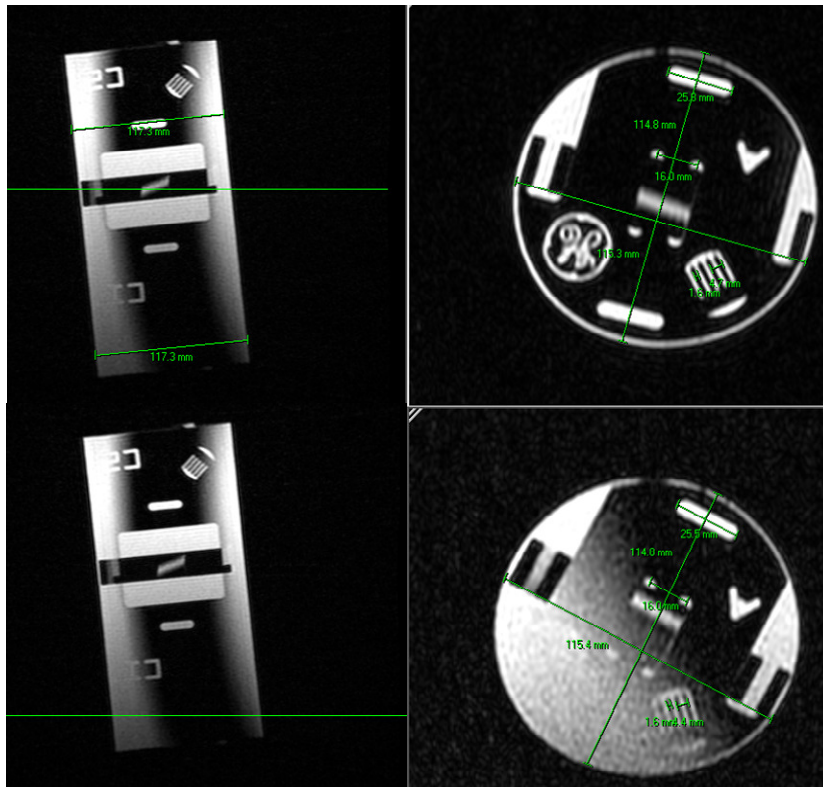
#### 4.1.2 Artefact effektusok

A képminőség kiválóan volt mondható minden esetben (12-13. ábra). A tűbehelyezési pontosság értelmezéséhez szükséges volt megvizsgálni a 14 G coaxialis tű artefact effektusait. T1-FSPGR szekvenciákon a coaxialis fémtűk gyorsan és könnyedén felismerhetők a jellegzetes susceptibilitási műtermékek miatt. A mágnes felépítéséből adódóan a tűk megközelítően  $90^0$ -ban érkeznek a statikus mágneses térbe. Ebben az esetben 0.35T térerősségen a coaxialis fémtűk műtermékei a T1-FSPGR szekvenciákon szabályos,

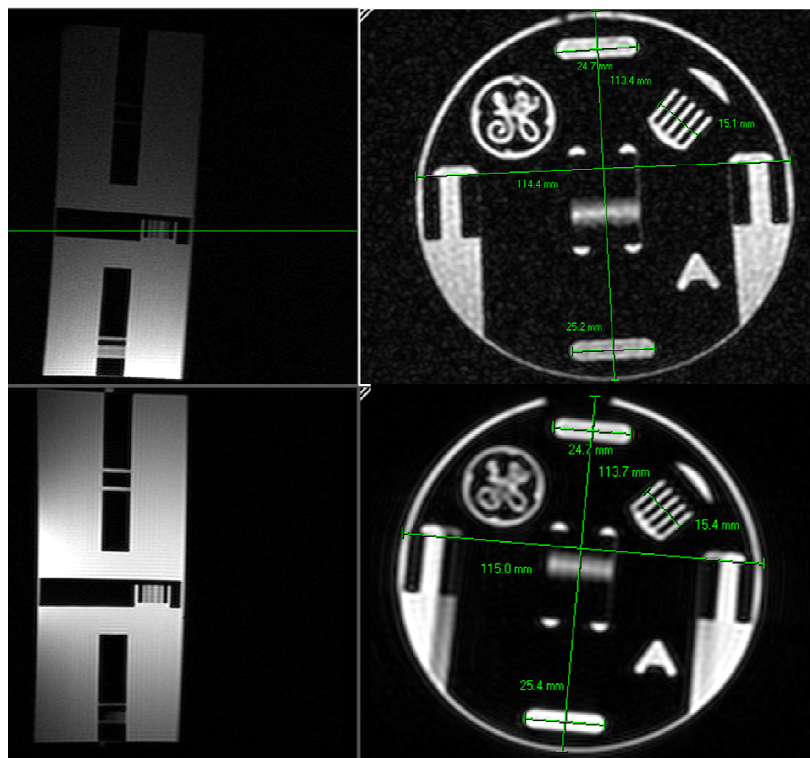
kerek, 10 mm-es sötét jelként ábrázolódnak, az artefactok hegye, pedig 3 mm-el mélyebben látható a szövetekben, mind a valós túpozíció. Ezért a műtermékek helyzete, figyelembe véve ezeket az adatokat, jól becsülük a tűk aktuális pozícióját.

#### 4.1.3 Torzítás

MR fantomban vizsgáltuk mind a medence tekercs, mind a válltekercs esetleges torzításait, különös tekintettel a vizsgálati látótér széli részeire, ahol előbbi esetben a templát, utóbbi esetben, pedig a prostata bázis síkja helyezkedik el (14-15. ábra). Mindkét esetben két-két T2-FSE mérést végeztünk axiális illetve coronalis síkban. A medencetekercs esetében az MR fantomot először az izocenterben helyeztük el, majd láb felé elmozgattuk, úgy, hogy a fantomban elhelyezett műanyag modell megközelítően ugyanazon a helyen legyen, mint a valós intervenciókor a sablon (14-15. ábra). A felületi tekercs esetében hasonlóan, csak az ellenkező irányból jártunk el és a tekercset mozgattuk. Az ábrák kiválóan demonstrálják, hogy bár a jel/zajviszony romlik a látótér széli részein, érdemi torzítást sem transversalis, sem longitudinalis síkban nem tapasztaltunk.



**14. ábra. Torzítás-MR fantom-medence tekercs.** T2-FSE mérések a tekercs izocenterében (*felül*) valamint a képi látér periferiáján (*alul*), mely utóbbi a templát terápiás helyzetét demonstrálja. Érdemi distorzió nem mérhető.



**15. ábra. Torzítás-MR fantom-felületi tekercs.** T2-FSE mérések a képi látótér periferiáján (*felül*) (terápiás szituációban prostata bázis síkja) és tekercs izocenterében (*alul*) Érdemi distorzio nem mérhető.

## 4.2 *In vivo* kutya

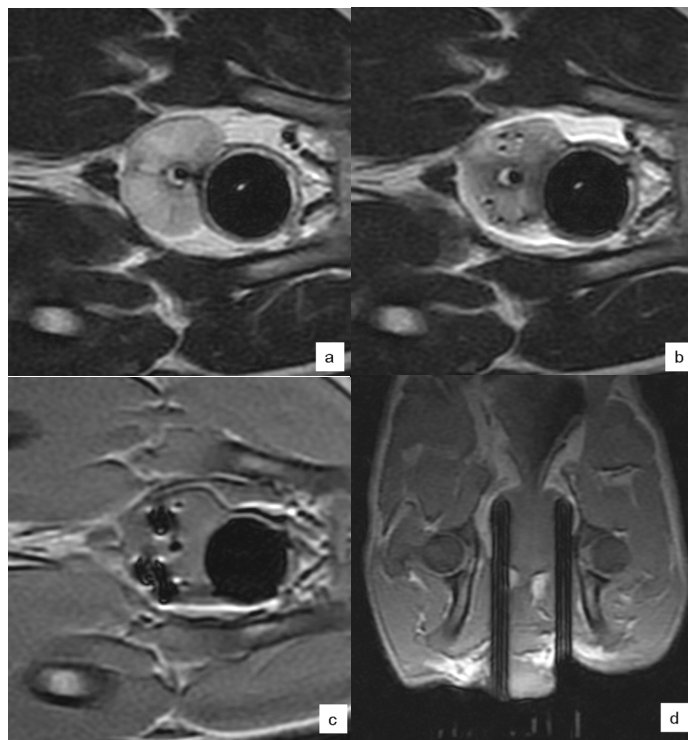
### 4.2.1 Tolerancia, szövődmények

Valamennyi állat jól viselte a beavatkozást, súlyos, implantáció okozta intra- (urethra, rectumsérülés, kifejezett vérzés) vagy perioperatív (fertőzés) szövődményt, nem kívánt eseményt egyik esetben sem tapasztaltunk. 24 órán belül a túlaltatott egyed kivételével valamennyi kutya felépült.

### 4.2.2 Képmínőség

Annak ellenére, hogy a medence leképezéséhez egy 9-inch felületi tekercset használtunk, az alkalmazott MR szekvenciákon a prostata, urethra, bulbus valamint a környező szövetek kiválóan vizualizálhatóak voltak minden esetben (16. ábra). A műanyag katéterek pozíciója a T2-FSE szekvenciákon kiválóan látható, lekövethető (16. ábra) volt. A

katéterek a T1-FSPGR méréseken is definiálhatók, viszont a coaxialis tűk környezetében a relatíve nagy artefact effektus miatt pontos verifikálásuk korlátozott lehet.

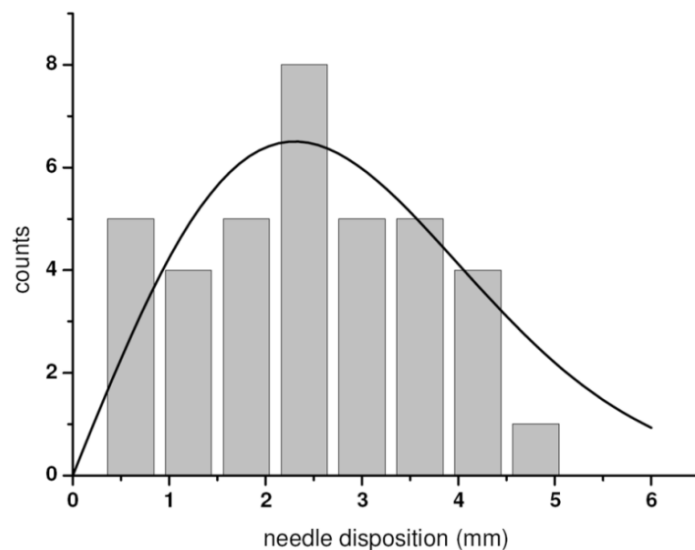


**16. ábra: Szekvenciák-képminőség- kutya. T2-FSE axialis mérések (a) tübehelyezés előtt, (b) 6 db műanyag katéter behelyezése után. A prostata, urethra mellett kiválóan azonosíthatóak a műanyag katéterek. T1-FSPGR mérések (c) axialis és (d) coronalis síkban. Figyeljük meg az egymással párhuzamosan futó, határozott, kerek artefactot adó, prostata bázisig vezetett coaxialis fémtűket.**

#### 4.2.3 Tübehelyezési pontosság

A tűket minden esetben a prostata bázis síkjáig vezettük. A tűk ebben a célmélységben történő átlagos elmozdulását úgy határoztuk meg, hogy a coaxiális tűvég okozta artefact középpontjához és a tű várt helyzetét reprezentáló virtuális templátponthoz tartozó  $x$  és  $y$  irányú koordinátákat leolvastuk, majd azok különbségét vettük. Így a tűk behelyezési pontatlansága az adott irányokban szeparáltan is vizsgálható, szisztematikus eltérések kiszűrhetők. Az átlagos összegzett eltérést a következő képletből számoltuk:  $R = \sqrt{x^2 + y^2}$

Összesen 37 coaxialis fémtű behelyezését elemeztük átlagosan 11 cm célmélységben (tartomány 10.5-12.5 cm). A tübehelyezési pontosság Rayleigh eloszlással volt modellezhető, 2.9 mm-es átlagos illetve 2.7 mm-es medián tübehelyezési eltéréssel, 2.3 mm-es  $\sigma$  értékkel. (17. ábra).



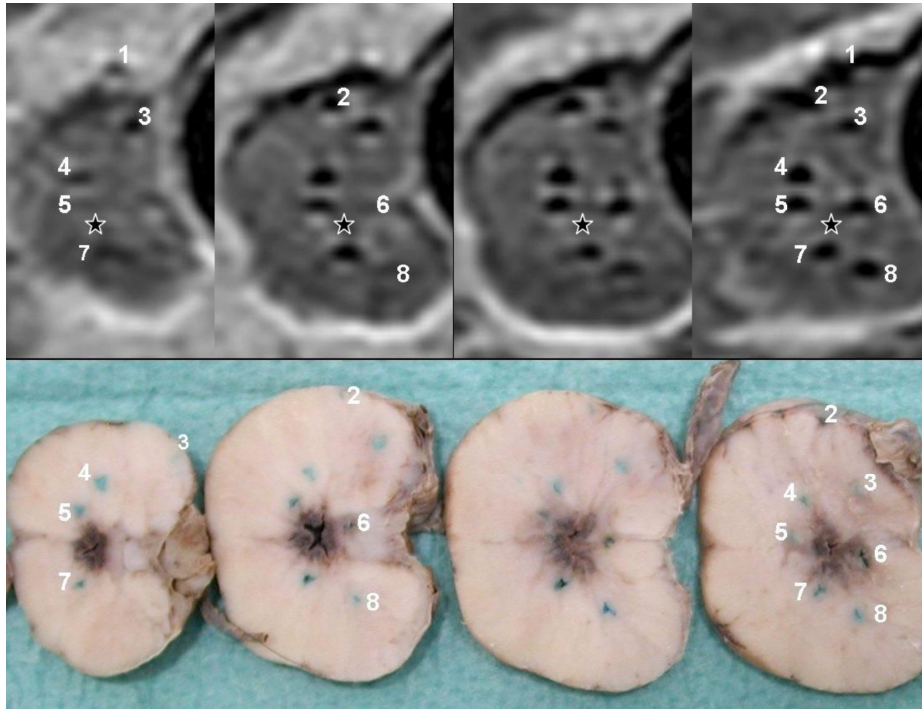
**17. ábra. Tűbehelyezési pontosság.** 37 coaxialis tűszúrás során tapasztalt eltérések Rayleigh eloszlást mutatnak.

#### 4.2.4 Szöveti vizsgálat

Egy kutya esetében 8 katéter behelyezésének *in vivo* verifikációját is elvégeztük. A 18. ábra jól mutatja, hogy habár a végbélbe helyezett obturator a prostatán benyomatot okoz, a specimen sorozatmetszetein látható, alcyán kékkel megfestett szűrőcsatornák eloszlása az axiális T1-FSPGR szekvenciákon látható katéterek eloszlásával jó egyezést mutat (18. ábra). A katétereket bal-jobb irányba haladva növekvő sorrendbe számoztuk be. Az MR képsorozatot radiológus kollégával (B.G) áttekintve a specimen szeletek megtekintése előtt a következő két legfontosabb kérdésre igyekeztünk választ adni, illetve konszenzusra jutni: vajon eléri-e valamennyi katéter a prostata bázis síkját; vajon valamennyi katéter szervben belül ül-e.

Egyetértettünk abban, hogy 2-8 katéterek szervben belül futnak, viszont a 2, 6, 8 számú katéterek nem érik el a bázis síkját, továbbá, hogy az 1. katéter nem lép be a bal lebenybe, csak érintőlegesen fut teljes hosszában a tok mellett. A szövettani blokkorozat visszamenőleg igazolta állításainkat.





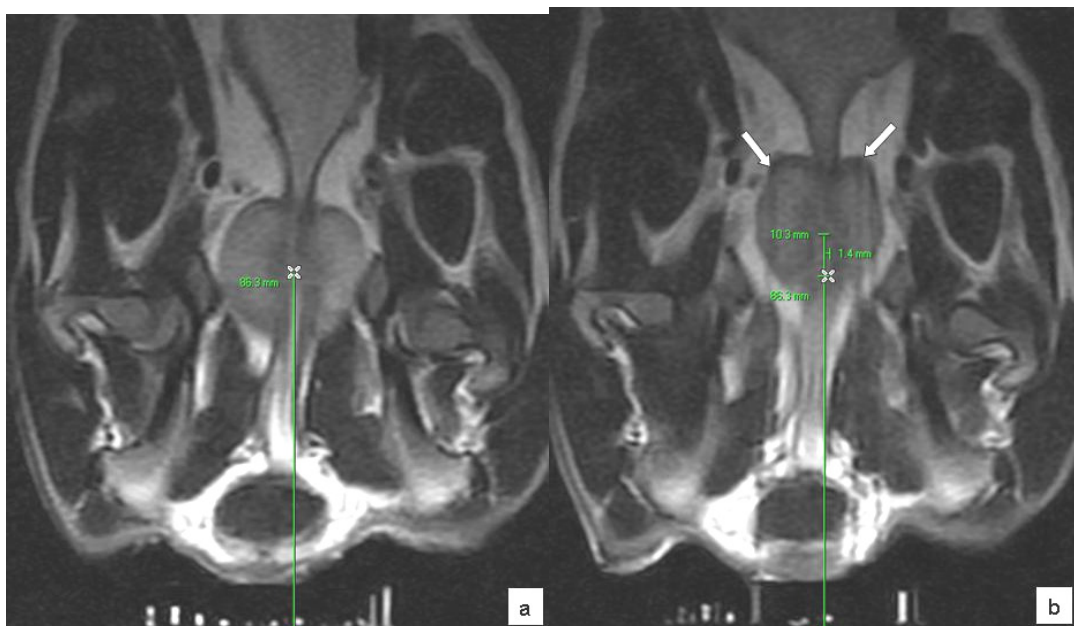
**18. ábra.** Egymásnak megfelelő MRI- (*felső sor*) ill. specimen- (*alsó sor*) szeletsorozatok. A szeleteket balról jobbra a prostata bázis síkjától indítottuk. A megfestett szűrőcsatornák és az MR-en látható katéterek eloszlása és mélysége jó egyezést mutat. Urethra (*fekete csillag*).

#### 4.2.5 Túbehelyezés okozta prostata elmozdulás

Az implantáció során fellépő prostata elmozdulások kiértékeléséhez a kiindulási valamint az implantáció különböző fázisaiban nyert axialis és coronalis MR szeleteket használtuk. Az analízishez a prostata középpontjának cranio-caudális és oldalirányú elmozdulásait mértük meg. A középpontot mindig a legnagyobb keresztmetszeten definiáltuk (19. ábra). A mozgásanalízis részét képezte az egyes részfázisok mozgóképpé történő összefűzése is.

A szűrások alatt sem a kísérleti állat, sem a templát-obturátor rendszer pozíciója érdemben nem változott. A végállapotokat tekintve a prostata átlagos elmozdulása cranialis irányban 10.3 mm, míg oldalirányban 2.3 mm volt. Ha az elmozdulások mértékét a növekvő tűszámok függvényében vizsgáltuk, akkor a legnagyobb növekmény átlagosan az első 4 katéter behelyezése során volt látható.





**19. ábra Prostata elmozdulást reprezentáló coronalis és axialis T2 FSE mérések. (a)** Implantációt megelőző állapot. **(b)** 4 tű behelyezést követően 10.3 mm-es cranialis és 1.4 mm-es laterális elmozdulás látható. A prostata kiindulási középpontját a képeken feltüntetett csillag jelzi. Fix referenciapontnak a templátot tekintettük. Figyeljük meg a korrigált, prostata bázisig vezetett műanyag katéter pozíciót.(*fehér nyilak*).

#### 4.2.6 Munkaidőelemzés

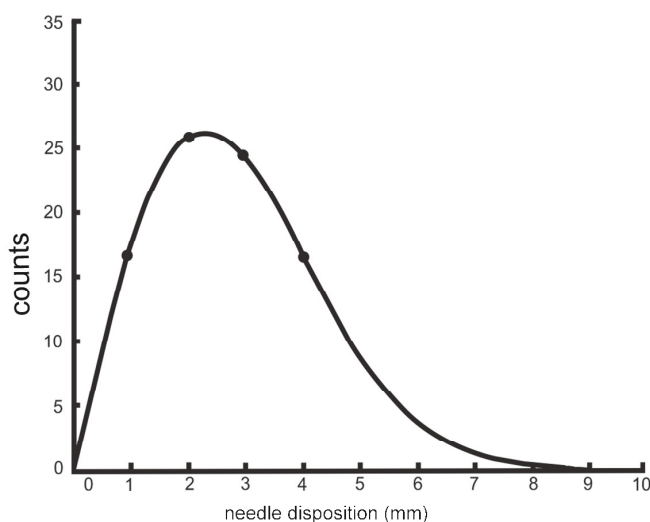
Beavatkozásaink teljes időtartama (anaesthesia indukciótól az extubálásig) fokozatosan javult az emelkedő esetszámmal. Ez elsősorban a növekvő tapasztalat, az összeszokott team munka, véglegesített szekvenciák, konzisztens, megbízható szűrési eredmények és a nagyobb számú coaxialis tűk használatának eredménye. Az utolsó beavatkozásunk időtartama, mely során 12 katéter behelyezése történt 2 óra volt. Az egyes részfázisok a következő időt vették igénybe: anaesthesia - 15 perc, pozicionálás, eszközbeállítás - 15 perc, kiindulási képkötés - 15 perc, templát regisztráció, projekció - 15 perc, kontúrozás, trajektória tervezés, 12 tű behelyezése - 60 perc.

## 4.3 Humán

### 4.3.1 Katéterbehelyezési pontosság

A medián behelyezett katéterszám 13 (10-17) volt. Elemeztük az első 100 műanyag katéter behelyezési pontosságát a véghelyzetben, azaz a prostata bázis síkjában. A katéterek átlagos elmozdulásának kiértékelését ebben a célmélységben a kutya kísérletekhez hasonlóan végeztük.

A katéterbehelyezés pontossága ugyancsak Rayleigh eloszlással volt jellemezhető, az átlagos és medián eltérés 2,9 mm és 2,7 mm volt, 2,3 mm-es  $\sigma$  értékkel. A behelyezések 91%-a 4 mm-es eltérés alatt volt. A legnagyobb észlelt hiba 5 mm-nek bizonyult (20. ábra).



**20. ábra. Katéterbehelyezési pontosság-humán.** 100db műanyag katéter behelyezése során tapasztalt eltérések Rayleigh eloszlást mutatnak.

### 4.3.2 Képmínőség

A felületi tekerccsel végzett első 20 beavatkozás képmínőségét elemeztük. A képmínőség elemzéséhez a következő 4 pontos skálát használtuk: 1: kiváló, 2: jó, 3: a diagnózis vagy pontosság kétséges a szerény képmínőség miatt, 4: rossz. A pontozást egy tapasztalt radiológus kollégával (BG) konszenzus alapon végeztük valamennyi implantációt

megelőző (pre-implant) és tervezéses (post-implant) T2-FSE képsorozatokon. Az elemzés szempontjai a következők voltak:

1. prostata körülírhatósága, definiálhatósága a bázis-, közép-és apikális síkban;
2. rizikószervek körülírhatósága;
3. coaxialis fémartefactok illetve műanyag katéterek ábrázolhatósága.

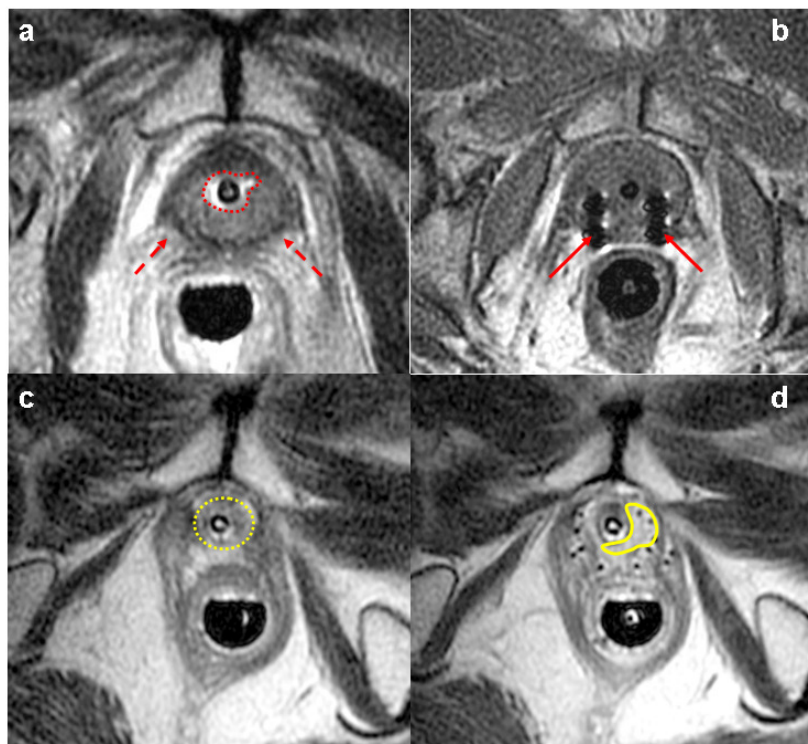
A pontszámokat százalékos eloszlásban a 4. táblázatban szemléltetjük. Két struktúrát leszámítva a képminőség kiválónak illetve jónak volt mondható mind a céltérfogat, mind a rizikószervek illetve céleszközök tekintetében. A NVK-k illetve az apikális régió pontszámai mind a pre- mind a post-implant képsorozatokon alacsonyabbak. A pre-implant T2-FSE méréseken az apex ill. NVK-k pontértékei 30-35%-al illetve 35-40%-al alacsonyabbak a kiváló kategóriában. Ez a különbség a post-implantációs sorozatokon tovább nő, ebben a kategóriában eléri a 45-55%-ot is. Emellett 15-25%-ban a képminőség e struktúrák esetében mindössze szerénynek volt mondható (21. ábra).

Kismedence tekercs mellett gyakorlatilag hasonló tapasztalatokról számolhatunk be.

| Struktúrák                        | Pre-implant % |    |   |   | Post-implant % |    |    |   |
|-----------------------------------|---------------|----|---|---|----------------|----|----|---|
| Képminőség pontszám               | 1             | 2  | 3 | 4 | 1              | 2  | 3  | 4 |
| <b>Prostata</b>                   |               |    |   |   |                |    |    |   |
| bázis                             | 95            | 5  | 0 | 0 | 90             | 10 | 0  | 0 |
| középsík                          | 100           | 0  | 0 | 0 | 100            | 0  | 0  | 0 |
| apex                              | 65            | 35 | 0 | 0 | 45             | 40 | 15 | 0 |
| <b>Rizikószervek</b>              |               |    |   |   |                |    |    |   |
| rectum elülső fal *               | 95            | 5  | 0 | 0 | 95             | 5  | 0  | 0 |
| rectum elülső fal-belső felszín * | 100           | 0  | 0 | 0 | 100            | 0  | 0  | 0 |
| U <sub>IP</sub> †                 | 100           | 0  | 0 | 0 | 100            | 0  | 0  | 0 |
| U <sub>BM</sub> †                 | 100           | 0  | 0 | 0 | 100            | 0  | 0  | 0 |
| NVK                               | 60            | 40 | 0 | 0 | 45             | 30 | 25 | 0 |
| <b>Coaxialis tűk</b>              | -             | -  | - | - | 100            | 0  | 0  | 0 |
| <b>Műanyag katéterek</b>          | -             | -  | - | - | 100            | 0  | 0  | 0 |

#### 4.Táblázat. Képminőség analízis-felületi tekercs

Megjegyzés: NVK: neurovascularis kötegek \* obturátorral † Foley katéterrel



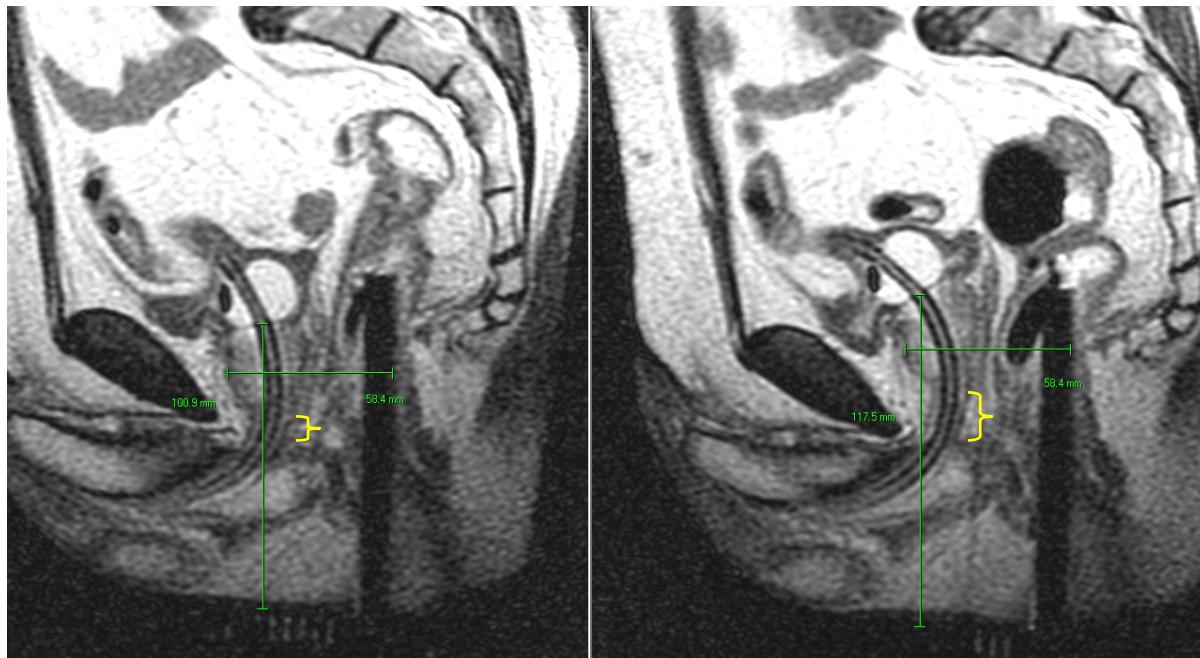
**21. ábra. Szekvenciák-képminőség-humán.** (a) T2-FSE axialis mérés. Figyeljük meg a jól körülírható TURP üreget (*piros pontozott vonal*) valamint a NVK-t (*szaggatott nyíl*). (b) Axialis T1-FSPGR mérés 4 db coaxialis fémtűvel (*piros nyilak*). Egymásnak megfelelő pre-implant (c) és post-implant (d) T2-FSE axialis szeletek az apicalis régióban. Implantáció előtt az apex jól körülírható (*sárga pontozott vonal*). Ellenben a post-implantációs mérésen a kontúr elmosódott, a bevérvzés, ill. ödéma következtében az apex ill. a környező izomzat magas jelintenzitású (*sárga folytonos vonal*).

### Tűbehelyezés okozta prostata elmozdulás

A tűbehelyezés okozta elmozdulást 3 irányban mértük. A superio-inferior (SI) illetve antero-posterior (AP) elmozdulásokat saggitalis méréseken (22. ábra), az oldalirányú (LL) elmozdulást axiális sorozatokon mértük le. A cranialis elmozdulásokat a templát perinealis szélétől a prostata bázis síkjáig mértük, ott ahol az urethra beszájadzik a hólyagba. Az AP elmozdulásoknál a dűlmirigy ventrális peremének az obturator hátsó széléhez való távolságát mértük le a középsíkban (22. ábra). Az oldalirányú elmozdulásokat szintén a középsíkban határoztuk meg, az obturator közepén átfektette egyenes és az urethra közötti érintőleges távolság lemérésével.

Az átlagos elmozdulások és kitüntetett irányok a implantációt alatt a következőképpen alakultak: SI: 13 mm (t: 4-22)- kizárólag superior irányban, AP: 2.6 mm (t: 0-9.5) - kizárólag

ventral irányban valamint LL: 0.4 mm (t: 0-2.7) - mindkét oldal irányában. A legnagyobb fokú elmozdulás a kutyakísérletetekhez hasonlóan az első 4 katéter behelyezése során volt látható.



**22. ábra. Katéterbehelyezés utáni szervmozgás.** Pre-implant (*bal*) ill. post-implant (*jobb*) T2-FSE saggitalis mérések. Jól látható dűlmirigy szűrés irányába történő elmozdulása, mely jelen esetben 16 mm. AP illetve oldalirányban érdemi eltérés nincs. Zöld vonalak jelzik az elmozdulás mértékét és a mérési pontokat. Figyeljük meg, hogy az elmozdulás következtében a penisgyök-apex távolság lényegesen megnő (*sárga kapocs*).

#### 4.3.3 Dozimetriai eredmények

A dozimetriai eredményeket az 5-6. táblázatban foglaltuk össze. A dozimetriai kiértékelést 34 betegnél végeztük el. Az összes betegre vonatkozó átlagos V100 érték  $95.0 \pm 3.9\%$  volt. Az átlagos V100, V150 és V200 értékek a DPO illetve IPO csoportban  $89.0 \pm 4.0$  vs.  $96.1 \pm 2.8$ ,  $42.2 \pm 6.6\%$  vs.  $40.8 \pm 6.7\%$  és  $22.8 \pm 7.9\%$  vs.  $14.9 \pm 3.9\%$  volt. Az átlagos DHI, DNR és COIN értékek a DPO illetve IPO csoportban a következők voltak:  $52.5 \pm 9.5\%$  vs.  $56.8 \pm 7.0\%$ ,  $39.7 \pm 6.7\%$  vs.  $33.5 \pm 4.2\%$  és  $69.2 \pm 7.0\%$  vs.  $67.6 \pm 5.9\%$

Összehasonlítottuk az oldalfekvő, illetve hanyattfekvő pozícióban implantált betegek inverz tervezeinek dozimetriai adatait. Az IPO<sub>o</sub> illetve IPO<sub>h</sub> csoportokban a medián katéterszám 13 (t:10-17) ill. 14.5 (t:11-16), az átlagos prostata térfogat pedig  $21.5 \text{ cm}^3$  (t:13.6-

32.7) ill.  $19.8 \text{ cm}^3$  (t:12.1-30) volt. Az IPO<sub>h</sub> csoportban szignifikánsan jobb eredményeket kaptunk a V150, V200, DHI, D<sub>u1</sub>U<sub>IP</sub> és valamennyi rectalis dózis paraméter tekintetében.

| Paraméterek (%) | Átlag±SD* |          |                  |                  |                  | p érték                              |
|-----------------|-----------|----------|------------------|------------------|------------------|--------------------------------------|
|                 | Összes    | DPO      | IPO <sub>ö</sub> | IPO <sub>o</sub> | IPO <sub>h</sub> | IPO <sub>o</sub> vs IPO <sub>h</sub> |
| V100            | 95.0±3.9  | 89.0±4.0 | 96.1±2.8         | 96.6±2.2         | 95.6±2.7         | 0.9090                               |
| V150            | 41.0±6.6  | 42.2±6.6 | 40.8±6.7         | 43.2±6.9         | 38.2±6.8         | <b>0.0024</b>                        |
| V200            | 16.1±5.4  | 22.8±7.9 | 14.9±3.9         | 16.0±4.3         | 13.7±4.0         | <b>0.0222</b>                        |
| D90             | 106.6±6.5 | 99.1±5.1 | 108.0±5.8        | 107.8±7.3        | 108.2±5.9        | 0.4575                               |
| DHI             | 56.1±7.5  | 52.5±9.5 | 56.8±7.0         | 54.4±7.1         | 59.4±7.1         | <b>0.0046</b>                        |
| DNR             | 34.4±5.1  | 39.7±6.7 | 33.5±4.2         | 33.7±4.5         | 33.2±4.1         | 0.1531                               |
| COIN            | 67.7±6.5  | 69.2±7.0 | 66.5±6.0         | 66.1±5.9         | 66.8±6.1         | 0.4796                               |

**5. Táblázat.** Dozimetriai eredmények-céltérfogat. *Megjegyzés:* \* 39 beavatkozásra vonatkozó adatok

| Paraméterek (%)                 | Átlag±SD*  |           |                  |                  |                  | p érték                              |
|---------------------------------|------------|-----------|------------------|------------------|------------------|--------------------------------------|
|                                 | Összes     | DPO       | IPO <sub>ö</sub> | IPO <sub>o</sub> | IPO <sub>h</sub> | IPO <sub>o</sub> vs IPO <sub>h</sub> |
| U <sub>IP</sub>                 |            |           |                  |                  |                  |                                      |
| D <sub>u0.1</sub>               | 118.9±12.0 | 110.5±6.7 | 120.4±12.2       | 119.9±13.1       | 121.0±12.4       | 0.1373                               |
| D <sub>u1</sub>                 | 100.7±14.9 | 77.9±22.7 | 104.2±10.0       | 106.1±10.2       | 102.1±10.1       | <b>0.0191</b>                        |
| D <sub>u1</sub>                 | 125.4±14.9 | 110.1±6.5 | 127.8±14.5       | 126.7±16.1       | 128.9±14.7       | 0.4926                               |
| U <sub>BM</sub>                 |            |           |                  |                  |                  |                                      |
| D <sub>0.1</sub>                | 72.2±18.0  | 68±17.4   | 76.4±19.0        | 76.6±14.2        | 76.3±19.0        | 0.0842                               |
| Rectum elülső fal               |            |           |                  |                  |                  |                                      |
| D <sub>r0.1</sub>               | 75.6±7.7   | 73.2±4.3  | 76.9±6.2         | 78.3±7.1         | 75.3±6.1         | <b>0.0027</b>                        |
| D <sub>r1</sub>                 | 62.3±7.8   | 66.8±5.0  | 62.4±6.6         | 63.5±7.7         | 61.3±7.5         | <b>0.0039</b>                        |
| D <sub>r2</sub>                 | 53.5±7.6   | 44.4±8.3  | 55.1±6.3         | 56.2±6.9         | 53.9±6.2         | <b>0.0060</b>                        |
| Rectum elülső fal belső felszín |            |           |                  |                  |                  |                                      |
| D <sub>max</sub>                | 50.5±10.0  | 49.8±9.2  | 50.6±10.2        | 53.2±9.3         | 47.7±10.2        | <b>0.0027</b>                        |

**6. Táblázat.** Dozimetriai eredmények-rizikószervek. *Megjegyzés:* \* 39 beavatkozásra vonatkozó adatok

#### 4.3.4 Intervenciók toleranciája

A felkínált beavatkozásra 13 esetben nem került sor: 2 beteg elutasította a beavatkozást, 2 esetben nem sikerült teljesen kiterjeszteni az epidural anaesthesiat, 1-1 esetben a preoperatív napon trauma illetve keringésleállás következett be, 2 esetben klaustrofobia, 2 esetben beteg compliance, 2 esetben szeméremív-interferencia illetve 1 esetben eszköz instabilitás miatt nem került sor a beavatkozásra.

Általánosságban elmondható volt, hogy a beavatkozást valamennyi beteg jól viselte. Oldalfekvő pozícióban a megkezdett beavatkozást váll illetve csípőpanaszok miatt megszakítani egy esetben sem kellett. Egy betegnél tapasztaltunk a jobb csípőtájékon inadekvát alátámasztás következményeként kialakult felhámsérülést, mely lokális kezelésre rendeződött. Fertőzést, lázat, neuropathiat egy esetben sem tapasztaltunk. Intervenció okozta húgycső- illetve végbél punkciónk nem volt. Egy betegnél tapasztaltunk az intervenciót követően véres székletet, melyet járulékos panaszok, tünetek nem kísértek, későbbekben sem ismétlődött. Katéter okozta punkciót kizártunk, nagy valószínűséggel a végbélbe helyezett obturator macerációja illetve a gátról az obturator mentén becsorgó vér okozta ezt a tünetet. Makroszkópos haematuriát 7 (20.5%) betegnél tapasztaltunk, melynek oka az implantációs katéter okozta hólyagpunkció volt, mely minden esetben 48 órán belül megszűnt. Valamennyi beteg a beavatkozást követő napon ütemezett katéter eltávolítást követően spontán vizelt. A hospitalizáció ideje minden betegnél 3 nap volt.

#### **4.3.5 Akut mellékhatások**

Az akut mellékhatások arányát mind összegezve, mind tünet-orientáltan demonstráljuk (7-8. táblázat). Az akut mellékhatásokat 31 betegnél értékeltük, mivel 3 betegnél a 3 hónapos kontroll még nem történt meg. Gr. 3-4 fokú akut mellékhatást egy esetben sem tapasztaltunk.

A kezelést követő 3 hónapon belül észlelt legmagasabb fokú akut GU mellékhatások aránya, valamennyi tünetet figyelembe véve, a következő volt: Gr. 0%, Gr. 1: 0%, Gr 2: 100%

A 100%-os Gr. 2 arány azzal magyarázható, hogy a közelterápiás protokoll része az alfa-blokkolók szedése, melyet a közelterápiát követő 3 hónapig még javasunk a pácienseinknek. A betegek 13%-a (4 beteg) már kezelést megelőzően alfa-blokkolóra szorult. Ha figyelembe vesszük azokat az eseteket is, akik az alfa-blokkoló mellett a kezelés további felében vagy azt követően nem vagy csak moderált húgyúti mellékhatást tapasztaltak, akkor ez az arány a következőképpen alakul: GU: Gr 29%, Gr 1: 10%, Gr 2: 61%

Az egyedi, tünet orientált húgyúti toxicitás profilt a 7. táblázat mutatja. A haematuria kivételével valamennyi tünet esetében dokumentálhatóak voltak már baseline panaszok köztük dysuria 29%-ban, nycturia 23%-ban, urgencia 48%-ban, gyakori vizelés 16%-ban, míg inkontinencia 3%-ban. Legintenzívebb mellékhatások a sugárkezelés alatt jelentkeztek. A leggyakoribb húgyúti mellékhatások csökkenő sorrendben a dysuria (100%), urgencia (84%), nycturia (23%) illetve gyakori vizelési inger (16%) voltak. A baseline is jelen lévő inkontinencia kivételével, minden tünet tekintetében egyértelmű javulás látható az idő

elteltével (7. táblázat). Három hónap elteltével valamennyi tünet a dysuria kivételével erősen közelíti a kiindulási állapotot. Az IPPS értékekben is hasonló tendencia figyelhető meg (lásd később 11. táblázat). 5 beteg (16%) a 3 hónapos kontroll időpontjában már leállt a alfa-blokkolóval. A makroszkópos haematuria minden esetben a fent említett implantáció okozta hólyagpunkció következménye volt.

A kezelést követő 3 hónapon belül észlelt legmagasabb fokú akut GI mellékhatások aránya, valamennyi tünetet figyelembe véve, a következő volt: Gr. 0: 42%, Gr. 1: 13%, Gr. 2 45%.

A betegek 74%-a (23 beteg) részesült kismedencei irradiációban. A kezelés előtt meglévő székelési panaszok aránya moderált volt, hasmenés, gyakori székletürítés valamint sürgető székelési inger a betegek 3-6%-nál volt jelen. Legintenzívebb mellékhatások ugyancsak a sugárkezelés alatt jelentkeztek, kizárólag a teleterápia alatt.

Az egyedi, tünet orientált GI toxicitás profilt a 8. táblázat mutatja. A leggyakoribb GI mellékhatások csökkenő sorrendben a hasmenés (52%), gyakori székelés (45%), urgencia (39%), végbél fájdalom (32%), hasi görcsök (23%), inkontinencia (6%) voltak. A panaszok az idő elteltével markáns javulást mutatnak, közelítve a baseline állapotot. A véres széklet illetve végbélfájdalom háttérében leggyakrabban aranyeres panaszok álltak, melyek minden esetben csak lokális készítményeket igényeltek.

A mellékhatások aránya, foka, típusa a külső irradiáció céltérfogatának függvényében változik (9. táblázat). 23 beteg részesült elektív kismedencei irradiációban, míg 8 betegnél a P+VS volt a céltérfogat. A teleterápia alatt a kismedencei besugárzottak 65%-nál tapasztaltunk GI mellékhatást (Gr. 1: 17%, Gr. 2: 48%), míg a P+VS irradiáció esetén ez az arány 37.5 % (valamennyi Gr. 2). Hasmenést, sürgető székelési ingert, hasi görcsöket csak a kismedencei besugárzottaknál észleltünk. Végbélfájdalom, véres széklet mindkét csoportban megfigyelhető volt, megjegyezvén, hogy előbbi domináló panasz volt (50%) a P+VS csoportban. 3 hónapos kontrollvizsgálat során 6 betegnél (19%) tapasztaltunk Gr 1 urgenciát, közülük 5 beteg kismedencei irradiációban részesült.



| Tünetek               | Kezelés előtti állapot* (%) |       |       | Sugárkezelés okozta mellékhatások (%)* |       |       |          |       |       |          |       |       |
|-----------------------|-----------------------------|-------|-------|----------------------------------------|-------|-------|----------|-------|-------|----------|-------|-------|
|                       |                             |       |       | RT alatt                               |       |       | 1. hónap |       |       | 3. hónap |       |       |
|                       | Gr. 0                       | Gr. 1 | Gr. 2 | Gr. 0                                  | Gr. 1 | Gr. 2 | Gr. 0    | Gr. 1 | Gr. 2 | Gr. 0    | Gr. 1 | Gr. 2 |
| Gyakori vizeletürítés | 84                          | 10    | 6     | 48                                     | 29    | 23    | 68       | 19    | 13    | 77       | 13    | 10    |
| Nycturia              | 77                          | 23    | 0     | 29                                     | 61    | 10    | 52       | 39    | 10    | 68       | 32    | 0     |
| Dysuria               | 71                          | 6     | 23    | 0                                      | 0     | 100   | 0        | 0     | 100   | 16       | 0     | 84    |
| Sürgős vizeletürítés  | 52                          | 32    | 16    | 16                                     | 26    | 58    | 39       | 26    | 32    | 52       | 26    | 23    |
| Inkontinencia         | 97                          | 3     | 0     | 97                                     | 3     | 0     | 97       | 3     | 0     | 97       | 3     | 0     |
| Véres vizelet         | 100                         | 0     | 0     | 77                                     | 23    | 0     | 100      | 0     | 0     | 100      | 0     | 0     |

**7. Táblázat.** Tünet-orientált akut genitourinaris mellékhatások: kiindulási és sugárterápia okozta tünetek.

Megjegyzés: \* 31 betegre vonatkozó adatok

| Tünetek         | Kezelés előtti állapot* (%) |       |       | Sugárkezelés okozta mellékhatások* (%) |       |       |          |       |       |          |       |       |
|-----------------|-----------------------------|-------|-------|----------------------------------------|-------|-------|----------|-------|-------|----------|-------|-------|
|                 |                             |       |       | RT alatt                               |       |       | 1. hónap |       |       | 3. hónap |       |       |
|                 | Gr. 0                       | Gr. 1 | Gr. 2 | Gr. 0                                  | Gr. 1 | Gr. 2 | Gr. 0    | Gr. 1 | Gr. 2 | Gr. 0    | Gr. 1 | Gr. 2 |
| Hasmenés        | 97                          | 3     | 0     | 48                                     | 23    | 29    | 87       | 10    | 3     | 97       | 3     | 0     |
| Frekvencia      | 94                          | 6     | 0     | 55                                     | 16    | 29    | 84       | 13    | 3     | 90       | 10    | 0     |
| Urgencia        | 94                          | 3     | 3     | 61                                     | 23    | 16    | 81       | 16    | 3     | 81       | 19    | 0     |
| Végbél fájdalom | 100                         | 0     | 0     | 68                                     | 6     | 26    | 90       | 3     | 7     | 100      | 0     | 0     |
| Véres széklet   | 100                         | 0     | 0     | 84                                     | 3     | 13    | 100      | 0     | 0     | 100      | 0     | 0     |
| Nyákürítés      | 100                         | 0     | 0     | 100                                    | 0     | 0     | 97       | 0     | 3     | 97       | 3     | 0     |
| Inkontinencia   | 100                         | 0     | 0     | 94                                     | 6     | 0     | 87       | 10    | 3     | 94       | 6     | 0     |
| Hasi görcsök    | 100                         | 0     | 0     | 77                                     | 13    | 10    | 97       | 3     | 0     | 94       | 6     | 0     |

**8. Táblázat.** Tünet-orientált akut gastrointestinalis mellékhatások: kiindulási és sugárterápia okozta tünetek.

Megjegyzés: \* 31 betegre vonatkozó adatok

| Tünetek         | Kismedence |         | P+VS  |         |
|-----------------|------------|---------|-------|---------|
|                 | n=23       |         | n=8   |         |
|                 | Gr. 0      | Gr. 1-2 | Gr. 0 | Gr. 1-2 |
| Hasmenés        | 5          | 16      | 8     | 0       |
| Frekvencia      | 10         | 13      | 8     | 0       |
| Urgencia        | 11         | 12      | 8     | 0       |
| Végbél fájdalom | 16         | 7       | 4     | 4       |
| Véres széklet   | 19         | 4       | 7     | 1       |
| Hasi görcsök    | 0          | 7       | 8     | 0       |

**9. Táblázat.** Akut gastrointestinalis mellékhatások típusa és foka a teleterápiás céltérfogat függvényében

#### 4.3.6 Késői mellékhatások

Tekintettel, hogy késői mellékhatások elemzéséről a betegek több, mint 60%-nál nem is beszélhetünk, valamint a követési idői is meglehetősen rövid ezek az adatok pusztán tájékoztató jellegűek.

Késői mellékhatásokról 19 beteg esetében számolhatunk be, átlagosan 15 hónapos (t:4-26) követési idővel. A 3 hónapon túl fellépő maximális késői mellékhatásokat a 10. táblázat mutatja.

Az utolsó kontroll időpontjában a betegek 47%-ában Gr. 0, 11%-ában Gr. 1 valamint 42%-ában Gr. 2 fokú GU mellékhatást tapasztaltunk. A vezető tünet továbbra is a dysuria, 7 beteg (37%) igényelt 3 hónapon túl is alfa-blokkolót, köztük egy beteg (5%) baseline is szedte már a gyógyszert. Gyógyszeres beavatkozást igénylő urgencia egy betegnél (5%) fordult elő. Megemlítendő, hogy a két tűzdelést kapó 5 betegből 3-an tartósan alfa-blokkolóra szorulnak. Egy beteg (5%) esetében más okból kifolyó transurethralis urológiai vizsgálat során észleltek a bulbo-membranosus szakaszon stricturát. A betegnek retenciós, dysuriás panaszai máig nincsenek, alfa-blokkolót nem szed.

Ha a GI tüneteket tekintjük, az utolsó kontroll időpontjában a betegek 84%-a (16 beteg) volt tünetmentes, 11%-a (6 beteg) Gr. 1 és mindössze 5%-a (1 beteg) tapasztalt Gr. 2 fokú mellékhatást. Ez utóbbi viszont betét használatát igénylő szivárgás, inkontinencia illetve nyákürítés. Egy betegnél (5%) tapasztaltunk 12 hónapos követési idő után vérző Gr. 2 proctitis, mely Salazopyrin kezelés mellett csaknem teljesen megszűnt. A beteg anamnéziséből sigma tumor miatti Dixon szerinti resectio, nagyfokú atherosclerosis, aorta aneurysma emelhető ki, a teleterápia részeként kismedence irradiációban részesült.

| Tünetek                          | Betegszám* |       |       |
|----------------------------------|------------|-------|-------|
|                                  | Gr. 0      | Gr. 1 | Gr. 2 |
| Hasmenés                         | 18         | 0     | 1     |
| Gyakori/sürgősségi székelés†     | 16         | 2     | 1     |
| Proctitis                        | 18         | 0     | 1     |
| Analís incontinencia             | 18         | 0     | 1     |
| Szivárgás                        | 18         | 0     | 1     |
| Aranyér                          | 19         | 1     | 0     |
| Véres széklet                    | 17         | 1     | 1     |
| Cystitis                         | 19         | 0     | 0     |
| Hólyagpazmus                     | 18         | 1     | 0     |
| Gyakori/sürgősségi vizeletürítés | 13         | 5     | 1     |
| Vizelet retenció                 | 18         | 1     | 0     |
| Véres vizelet                    | 19         | 0     | 0     |
| Stricture                        | 18         | 1     | 0     |

**10. Táblázat.** Maximális fokú tünetorientált késői sugárterápiás mellékhatások *Megjegyzés:* †RTOG kategória, CTCAE.3 verzió nem tartalmazza, \* 19 betegre vonatkozó adatok

#### 4.3.7 IPPS, EPIC

A vizelési panaszokat demonstráló IPPS értékek időbeni változásait a 11. táblázat mutatja. A kezelés előtt rögzített 6-os medián IPPS érték a kezelést követő 4 hetes kontrollnál 8-ra emelkedett, viszont a 3 hónapos kontroll vizsgálatoknál már baseline értékeket látunk, mely a 6 hónapos és 12 hónapos kontrollnál sem változik érdemben. A baseline-tól illetve egymástól való eltérés statisztikailag egyik esetben sem volt szignifikáns ( $p=0.8684$ ).

A kiindulási EPIC értékek a vizelési illetve székelési alcsoportokban 57-100% valamint 50-100% között váltakoztak (12. táblázat). A szubjektív EPIC értékekben nem figyeltünk meg csökkenő tendenciát az idő múlásával. A vizelési funkcióban a 6 hónapos kontrollon mutatkozott enyhe csökkenés, majd gyakorlatilag a kiindulási állapothoz tértünk vissza. A székelési funkcióban az első év végéig látható csökkenő tendencia, melyet ismételten javulás követ. Szignifikáns eltérésről egyik esetben sem beszélhetünk ( $p=0.1406$ ).

| Idő (hónap) | Betegszám | Átlag (SD) | Medián (tartomány) | p érték |
|-------------|-----------|------------|--------------------|---------|
| Kiindulás   | 34        | 6.77 (4,5) | 6 (1-18)           | 0.8684  |
| 1           | 32        | 8.56 (5,5) | 8 (1-19)           |         |
| 3           | 32        | 6.29 (4,1) | 5 (1-16)           |         |
| 6           | 18        | 5.44 (3,3) | 4.5 (1-13)         |         |
| 12          | 14        | 4.29 (2,2) | 4 (1-8)            |         |
| 18          | 9         | 4.56 (2,5) | 4 (1-8)            |         |
| 24          | 5         | 5.60 (3,1) | 5 (1-9)            |         |

**11. Táblázat.** IPPS változása az idő függvényében

| Tünetek  |            | Átlag±SD    |           |           |           |          | p érték |
|----------|------------|-------------|-----------|-----------|-----------|----------|---------|
|          |            | Alapállapot | 6 hónap   | 12 hónap  | 18 hónap  | 24 hónap |         |
| Vizelés  | Funkció    | 97.2±5.2    | 94.7±8.2  | 98.2±2.9  | 98.2±2.9  | 100±0.0  | 0.1406  |
|          | Szubjektív | 83.1±11.8   | 87.9±8.5  | 89.6±8.9  | 84.8±10.4 | 90±9.2   |         |
| Székelés | Funkció    | 93.1±10.4   | 91.4±10.2 | 89.5±19.1 | 94.4±7.6  | 92.1±12  |         |
|          | Szubjektív | 91.5±10.3   | 91.0±8.5  | 91.6±8.4  | 92.1±8.5  | 93.5±8   |         |

**12. Táblázat.** Székelési-, vizelési EPIC pontszámok változása az idő függvényében

#### 4.3.8 Munkaidő

A pozicionálástól a katéterek eltávolításáig eltelt átlagos idő  $6\pm1$  óra. A legrövidebb kezelésünk 4 óra, míg a leghosszabb 8.5 óra (első páciens) volt. Ez az átlagos idő gyakorlatilag változatlan maradt a kezelések első illetve második felében is ( $6\pm1.3$  óra ill  $6\pm0.9$  óra).

#### 4.3.9 Biokémiai kontroll

A rövid betegkövetés alatt a hormonkezelt betegeknél a PSA-érték 0.5 ng/ml alatt volt (medián:0,014 ng/ml). Az egyetlen nem hormonkezelt, alacsony kockázatú betegnél a PSA-érték a sugárkezelés után a kezelés előtti értéknek (9.57 ng/ml) kevesebb, mint egy tizedére csökkent (0.88 ng/ml).

## 5 Esetbemutató

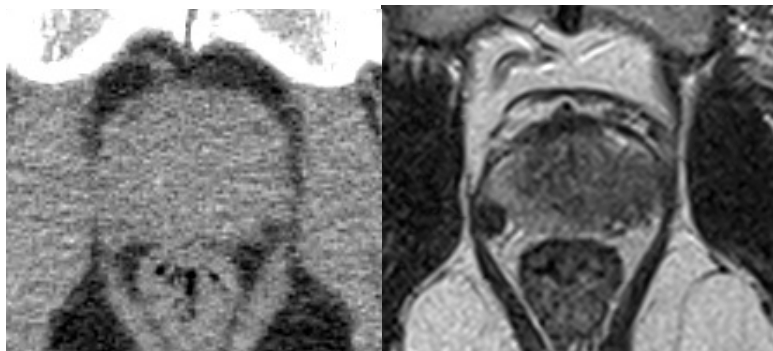
Esetbemutatóként egy olyan páciens esetét választottuk, ahol úgy gondoljuk, hogy az MRI nyújtotta többlet információ szükséges ahhoz, hogy a beteg adekvát közelterápiás kezelést kapjon.

A beteget szűrően emelték ki, kliniko-pathológiai adatai: iPSA: 7.3 ng/ml, RDV: negatív, GS:3+3=6, a két lebenyből vett 12 biopsziás hengerből 8 pozitív, baloldalon valamennyi hengerben adenocarcinomás infiltráció volt kimutatható. TRUH, mellkas –has CT vizsgálat szervre lokalizált folyamatot valószínűsített (23. ábra). Onkoteam döntés a közepes kockázati csoportba sorolható betegnek radicalis prostatectomiát vagy neoadjuváns, konkurrens AD+RT-t javasolt, melyek közül a páciens az utóbbit választotta. 6 hónapos neoadjuváns antihormon kezelést követően érkezett Intézetünkbe sugárterápiás konzíliumba. Diagnosztikus medence tekerccsel végzett MR vizsgálatot kértünk, mely jobb oldalon nem látott tumorra gyanús jelintenzitás-eltérést, viszont baloldalon postero-laterálisan széles fronton egyértelmű makroszkópos tokon kívüli terjedést mutatott (23. ábra), mely a musculus levator ani-ig volt követhető. Az ismételt RDV vizsgálat a bal lebeny tekintetében egyértelműen pozitív volt szervfixáció nélkül, így a klinikai stádium cT3a. A beteget kombinált kezelésre alkalmasnak találtuk. Az upstaging-nek (magas kockázati csoport) megfelelően a 3D-CRT során a regionális nyirokcsomók is elektív irradiációba részesültek. A közelterápiára 61 Gy-t követően került sor.

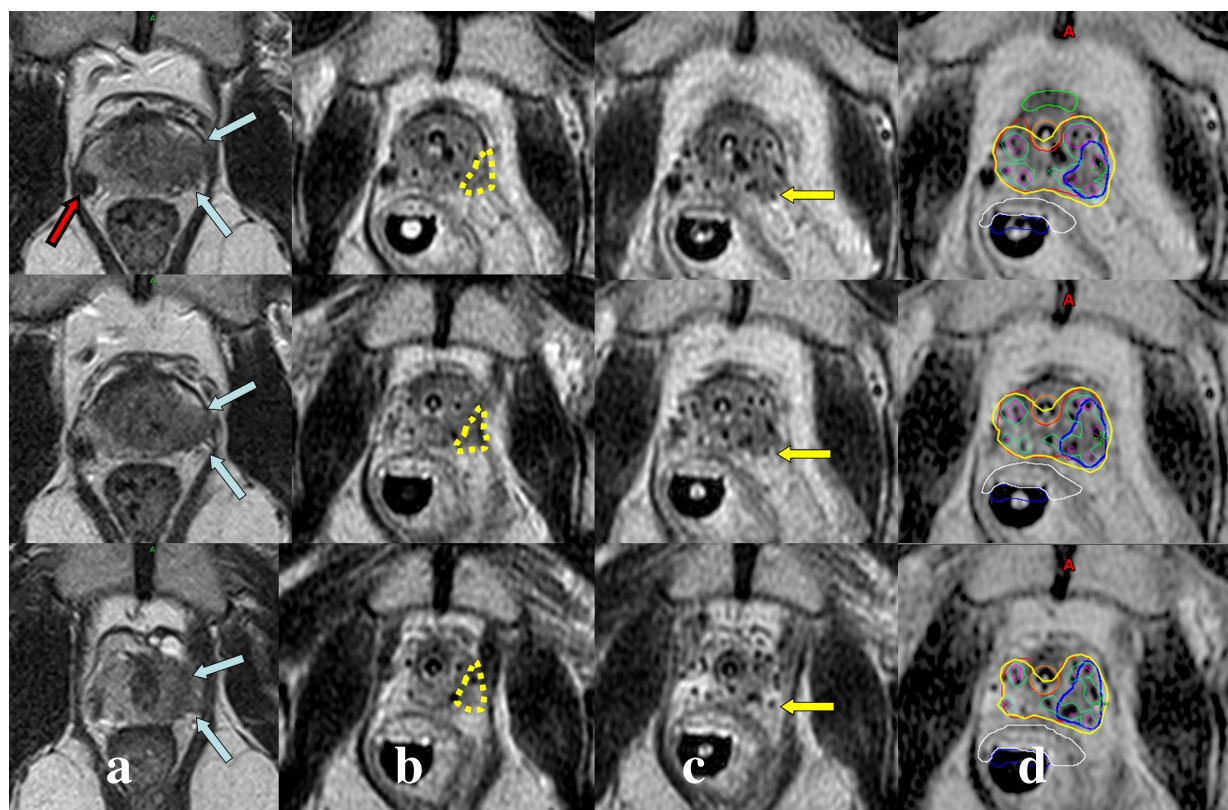
A 24. ábrán bemutatott axiális képsorozat kiválóan demonstrálja a nyitott MR alatt vizualizálható extracapsularis extenziót, mely így az implantációs volumen részét képezheti. Tekintettel a bal oldali terjedésre, mely tipikusan a neurovascularis kötegeket is érinti, a rectumot az obturatorral az ellenkező irányba húztuk, így nemcsak a prostata-rectum határfelületen, hanem baloldalon a recto-prostaticus régióban is kellő mozgásteret biztosítottunk a célzott katéterbehelyezésnek.

A kontúrozáskor - figyelembe véve az implantáció okozta szervezmozdulást, deformációt-, a diagnosztikus, illetve tervezési T2-FSE képeket szimultán, szeletről szeletre nézve körberajzoltuk a makroszkópos tumort, mely a CTV részét képezi (ábra). A berajzolás helyességét coronalis síkon is ellenőriztük. Az extraprostaticus terjedés lokalizációja, az egyedi anatómia a szimultán, azaz a makroszkópos tumorra integráltan nagyobb dózis leadását is lehetővé tette. Az inverz tervezőrendszerben ezért a makroszkópos tumorra is előírtunk két, felső dózismegkötést:  $V100 \geq 100\%$  (prioritás 200%),  $D90 \geq 125\%$  (prioritás 50%). Az ábrán jó látható, hogy a generált dóziseloszlás alakja az individuális céltérfogatnak

megfelelő, az eltartott végbél számára a leadott nagyobb dózis ellenére maximális védelmet biztosít. Tekintettel az integrált „boost”-ra, azaz szándékolt, célzott inhomogenitásra a DHI értéke természetesen alacsonyabb az átlagnál.



**23. ábra. Esetbemutató 1.** Diagnosztikus multislice CT: negatív vizsgálat (*bal*), 1.5T MRI: baloldali perifériás zónát kiterjedten infiltráló, tokot áttörő tumor (*jobb*)



**24. ábra. Esetbemutató 1.** Azonos síkban készült reprezentatív T2 FSE szeletek az apextől a középsíkig: (a) 1.5T MRI: baloldali perifériás zónát kiterjedten infiltráló, tokot áttörő tumor (*világoskék nyilak*). (b) 0.35T o-MRI: 6 katéter behelyezése utáni állapot, az extraprostaticus tumoros komponens (*sárga szaggatott kontúr*) kiválóan látható, így célzottan szúrható. (c) 0.35T o-MRI 15 katéter. Figyeljük meg az extraprostaticus tumor szélében, postero-lateralisan ülő katétert (*sárga nyíl*). (d) Dóziseloszlás: az előírt dózist (9 Gy) mutató isodózisgörbe (*sárga*) az extraprostaticusan terjedő tumort (*kék kontúr*) teljes egészében magába foglalja. Emellett figyeljük meg, hogy a 150%-os dózis (*zöld*) a tumor jelentős részében koncentrálódik. Mellékeletként jobb oldalon tágult véna (*piros nyíl*), melyet az intervenció során elkerültünk.

A kezelésünk dozimetriai adatai a következők voltak:

**CTV:** V100: 95.6%, V90:100%, V150:39.8%, V200:14.5%, DHI:0.58, DNR:0.35,

COIN: 0.73

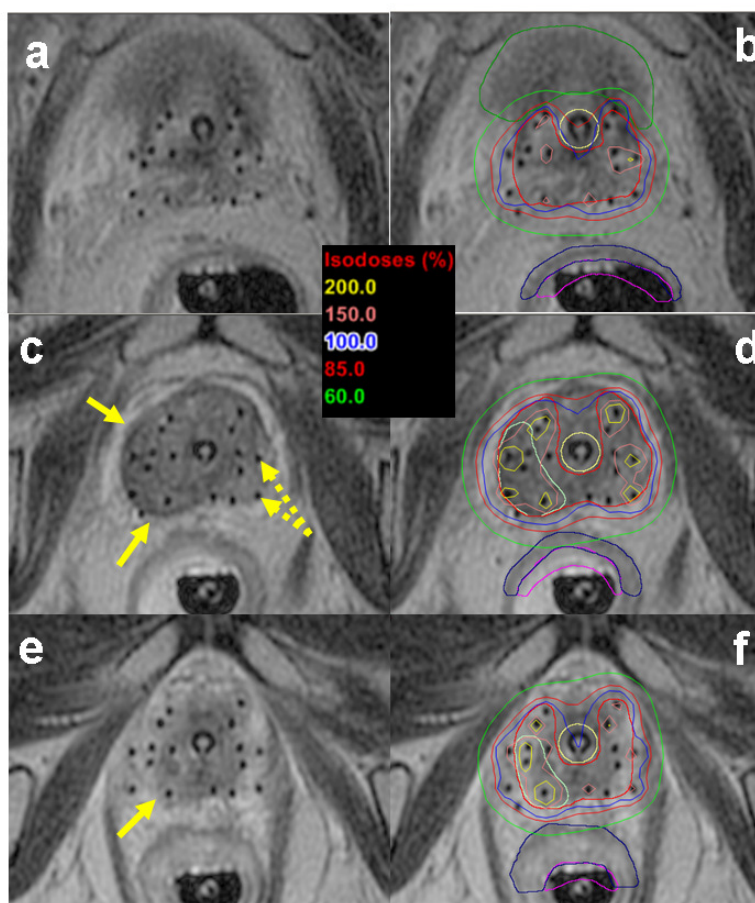
**Makroszkópos tumor:** V100(9Gy): 100% , V125(11.25Gy):91%, V150(13.5Gy):53%

**Urethra-IP:**  $D_{u0.1}$ :113.4%,  $D_{u1}$ :89.9%,  $D_{u1}$ :112.5%

**Rectum elülső fal:**  $D_{r0.1}$ :68.7% ,  $D_{r1}$ :56.3%,  $D_{r2}$ :49.3%

**Rectum elülső fal-belső felszín:**  $D_{max}$ :48.7%

**In vivo dozimetria:** D1: 2.7 Gy, D2: 1.8 Gy, D3: 1.1 Gy, D4: 0.63 Gy, D5: 0.4 Gy



**25. ábra. Esetbemutató 2. Egyedi dóziseloszlás, fokális dózisemeléssel.** T2-FSE axiális szeletek mutatják az anatómiát (a,c,e) valamint kontúrokat az izodózisgörbével (b,d,f) a bázis-, közép- és apikális síkban. Figyeljük meg a baloldalon előbóltosuló, a szervet asszimetrizáló, az apikális régiót is érintő (sárga nyilak- c,e) tumort. A műanyag katéterek kicsi fekete pontként világosan láthatóak, így a céltérfogat definíció zavartalan. A CTV (piros) és az intraprostaticus tumor (világos zöld) a 100%-os (sötét kék) ill 150%-os (rózsaszín) izodózis görbével fedve vannak.

## 6 Megbeszélés

Napjainkig kevés publikáció látott napvilágot az MR vezérelt prostata közelterápiával kapcsolatban, ez különösen igaz a HDR-AL BT-ra (20,44-46,52-54). Az o-MR berendezések sikeresen bemutatkoztak a prostata biopsia, permanens „seed” implantáció terén, sőt számos intézményben a méhnyakrákok HDR-AL közelterápiájának rutin képalkotó modalitásává léptek elő (52-56,70). Az alacsony térerősség hátrányai, köztük a szerényebb képminőség hosszabb mérések, a metabolikus információk közvetlen felhasználásának hiánya fordította néhány centrum figyelmét a magas térerősségű diagnosztikus mágnesek felé (37,44-46,57-58). Habár az előzetes eredmények biztatóak, rutin klinikai alkalmazásuk még várat magára.

Célkitűzésünk az volt, hogy a rendelkezésre álló o-MR berendezéshez kifejlesszünk és a klinikai rutinba integráljunk egy olyan HDR-AL BT metodikát, mely megfelel az MR vezérelt prostata intervenciós elvárásoknak, jó képminőséget és a „gold standard” UH vezérléssel egyenértékű dozimetriai eredményeket produkál. Egy svájci munkacsoport, *Ares* és mtsai a közelmúltban publikálták első eredményeiket o-MR berendezéssel vezérelt frakcionált prostata HDR-AL BT-val kapcsolatban (20). Kiváló 3-éves biokémiai kontroll mellett kedvező akut és késői mellékhatásokról számoltak be (20). Dolgozatunkban mi elsősorban a metodikai, dozimetriai részletekre, akut mellékhatásokra és képminőségre fókuszáltunk.

Az MRI direkt vagy indirekt felhasználását a prostata intervencióban, besugárzástervezésben az általa nyújtott képminőség, a kiváló anatómiai-funkcionális információk felhasználásának lehetősége adja, mely nemcsak a prostatára, a prostatán belüli tumorra, hanem a rizikószervekre is igaz. Mindamellet szemben az UH-al illetve CT-vel nem kell tartanunk attól, hogy a fémtük okozta műtermékek a kontúrozásban nehézséget okozzanak (ld 24-25. ábrák).

Számos korábbi vizsgálat lényeges intra – és interobserver variabilitásokat talált a prostata CT-vel történő kontúrozásakor (71-74). Az is bebizonyosodott, hogy az MRI lényegesen csökkentheti a CT-hez képest a berajzolt volument, valamint a kontúrozási variabilitásokat, mely különösen igaz célzott oktatást követően (74). A „seed” implantációt követő dozimetriában is egyre népszerűbb az MR használata, mivel a prostata határait pontosabban meg lehet ítélni (61).

A prostatán belüli makroszkópos tumor akár anatómiai, akár metabolikus vizualizációja lehetővé teszi a prostata teljes ellátás mellett annak integrált, fokális



dózisemelését (41-43). A precíziós külső sugárterápiában is egyre népszerűbb szimultán integrált „boost”-nak a korai eredményei meglehetősen jók. Az 5 éves biokémiai kontrollban valamennyi kockázati csoportot figyelembe véve csaknem 30%-os, a magas kockázati csoporton belül pedig csaknem 40%-os javulást eredményez az akut mellékhatások számottevő emelkedése nélkül (9). A dózis inhomogenitás, a céltérfogaton belüli magas dózisok a közelterápia jellemzői, különösen igaz ez a HDR-AL BT-ra, mely egy intenzitásmodulált kezelésnek is felfogható. Egy szisztematikus irodalmi áttekintésben a magas dózisu teleterápiát a kombinált formákkal hasonlították össze és ebben az összevetésben a HDR-AL kezeléssel kombinált teleterápia eredményezte a legjobb biokémiai kontrollt és átlagos túlélést (26).

Azok a betegek akiknek MRI-n vizualizálható léziójuk van- extraprostaticus terjedéssel vagy anélkül- profitálhatnak a beavatkozásból, hiszen a dűlmirigy egésze mellett lehetővé válik a katéterek célzottan tumorba történő helyezése is. Mivel a katéterek közelében eleve nagyon magas dózis van, a katéterek tumorba történő implantációja már támogat egy célzott inhomogenitást, dózisemelés piciny térfogatban. Ezt tovább fokozhatjuk, ha a tervezési eljárás révén a nagy dózisu forró pontokat, térfogatókat szándékoltan a tumorra „húzzuk” rá. Ezt már dóziszfestésnek, szaknyelven szimultán integrált „boost”-nak hívhatjuk. Az esetbemutatásunk is jól demonstrálja, hogy a legfontosabb kérdések egyike a mai sugárterápiában a minél jobb képalkotás. Ennél a páciensnél az MRI nemcsak a kockázati csoportot, így a sugárterápiás céltérfogatót változtatta meg, hanem megalapozta a hosszú távú adjuváns hormonellenes kezelés létjogosultságát, egyben lehetővé tette a makroszkópos tumor vizualizálása révén a célzott katéterbehelyezést, az individuális közelterápiás kezelést is. A tervezési eljárás során elsődleges célunk az volt, hogy a makroszkópos léziót maximálisan lefedje az előírt dózis, másodsorban, hogy a makroszkópos tumorban pusztán magából az implantációból eredő forró pontokon túl, mérsékelt dózisemelés érjünk el. Ilyen típusú fokális dózisemelés további 4 beavatkozásnál végeztünk. Ha fokális dózisemelés nem is végzünk, a beteg már abból is profitálhat, ha az elektíven tervezett dózis- esetünkben 9 Gy- a makroszkópos tumort vagy az azt tartalmazó régiót biztosan lefedi. Ennek köszönhető a beteganyagunkba beválasztott két, T3b stádiumú betegek implantációja is, akiknél az MR képeken a basalis makroszkópos extracapsularis terjedés mellett, valamelyik VS proximalis gyökének érintettsége is vizualizálható volt. *Menard* és *mtsai* számoltak be először a magas térerősségű MR-en vizualizált extraprostaticus terjedés individuális kezelési lehetőségéről (44).

A rizikószervek tekintetében az MRI előnyét elsősorban NVK-k vizualizálásban látjuk (46). Mint, ahogy a radicalis prostatectomia műtéti megtervezésénél, úgy a közelterápiás beavatkozásnál is figyelembe vehetjük ennek a rizikószervnek a jelenlétét, így mind a dózisterhelését, mind az esetleges traumás sérülését a szelektált oldalon csökkenthetjük (46-48, 50). Egyenlőre a NVK-k dózisterhelésének erectilis dysfunkció kialakulásában betöltött szerepe nem világos, az erre utaló közlemények ellentmondóak (49-51).

A fent részletezett okokból is láthatjuk, hogy kulcsfontosságú szerepe van a képminőségnek. Ezért kiemelt célunk volt, hogy a 0,35T térerősségű o-MR-n olyan szekvenciákat dolgozzunk ki, melyek ésszerű időn belül a lehető legjobb képminőséget nyújtják. A kismedence leképezéséhez kezdetben az oldalfekvő pozíció miatt felületi tekercset használtunk. Fontos megjegyeznünk, hogy a tekercs egyik esetben sem akadályozta a templáthoz való hozzáférésünket, illetve a tűk szélesztését.

A felvezető gél-, *in vitro*- ill. *in vivo* állatkísérletekben kiváló képminőséget generáltunk. Érdemi disztorziót sem a felületi-, sem a medencetekerccsel nem tapasztaltunk, a képi látótérben excentrikusan elhelyezkedő prostata illetve sablon is torzításmentesen leképezhető. A humán beavatkozásoknál a képminőségben finom különbségekre már felfigyelhettünk. Pre-implant T2-FSE méréseken a prostata parenchyma, a zonális anatómia illetve valamennyi rizikószerv kiválóan ábrázolódott. Az  $U_{IP}$  - ha jelen volt, a TURP üreg is -, az  $U_{BM}$  a distalis urethralis sphincterrel könnyen azonosíthatók, adva a lehetőséget, hogy akár külön dózismegkötéseket szabjunk rájuk. Ennek klinikai jelentősége abban rejlik, hogy a postirradiációs szűkületek elsősorban a bulbo-membranosus szakaszon alakulnak ki (75). Azonban a katéterbehelyezést követő T2-FSE méréseken az apex illetve annak magasságában a NVK(k) pontos definiálása az esetek 15-25%-ban szerény. Ennek a magyarázata elsősorban az implantáció okozta magas jelintenzitású intra –és periprostaticus ödéma illetve a környező izmokban fellépő bevérzés (21. ábra). Ez a hiányosság azonban könnyen keresztülhidálhatóak kiegészítő, több síkú mérések elvégzésével vagy a kiindulási T2-FSE sorozatok szimultán vagy fúzió keretében történő felhasználásával.

A templátregisztrációs folyamat, azaz a sablonlyukak géllal történő kitöltése nem újkeletű, Susil és mtsai 2004-ben már hasonló módon jelenítették meg a trajektóriarendszert (45).

A katéterbehelyezési hiba ismerete kiemelten fontos, ha a navigációhoz használt képalkotó modalitás nem valós idejű, csakúgy, mint az MRI esetében. Ennek jelentősége tovább nő, ha az alkalmazott navigációs metodika passzív, mint amelyet mi is használunk. A hiba nagyságának ismerete nemcsak a biopsziánál, de a közelterápiánál is fontos lehet, lévén,

hogy egy-egy szúrtcsatorna közel eshet rizikószervezhez. Az intraprostaticus tumor kiválóan ábrázolódik MRI-n, mely lehetővé teszi a célzott katéterbehelyezést. A helyi dóziseszkaláció foka, minősége a jó katéterbehelyezés függvénye is. Emellett az újraszúrások száma csökkenthető, így várhatóan a beavatkozás morbiditása is kisebb lehet. Fontos tudni, hogy az eltérések háttérében van-e szisztematikus ok, mert az eliminálható. Esetünkben a katéterbehelyezési hiba mind az állatkísérleteknél, mind a humán beavatkozásoknál Rayleigh eloszlással volt jellemezhető, mely feltételezi, hogy a hibának kitüntetett irányoktól mentes független és identikus normál eloszlása van x és y irányban.

*Blumenfeld* és mtsai tíz betegnél vizsgálták tűbiopsiák alkalmával a behelyezés pontosságát, 0.5T MR-készüléken 18 G átmérőjű tűket használva (55). Gyors gradiens mérésekkel az átlagos távolság a tűvég tervezett és aktuális helyzete között 6.93 mm volt 0,93 mm-es standard deviációval. *Susil* és mtsai 1.5 T térerősségű konvencionális MR-egységben végzett, 32 transperinealis biopsia eredményeit publikálták, amelyek a következők voltak: átlagos eltérés 2.1 mm, maximális hiba 4.4 mm, a tűk 95%-a 4 mm-en belül volt (45). A szúráshoz 14 G-s tűket használtak. *In vivo* állatkísérleteink során ugyancsak 14 G-s coaxialis tűvel szúrva megközelítően hasonló eredményeket kaptunk (64). 37 coaxialis tű behelyezésekor észlelt átlagos eltérés 2.9 mm volt, 2.7 mm-es standard deviációval, 4.5 mm-es maximális hibával. A tűk 97%-a 4 mm-es hibahatáron belül volt (64). A humán intervenciók során gyakorlatilag megismételtük ezt az eredményt (átlag: 2.9 mm, medián: 2.7 mm,  $\sigma$  érték: 2.3 mm, behelyezések 91%-a 4 mm-es eltérés alatt, legnagyobb hiba 5 mm), azonban az előbbi publikációkhoz képest két fontos különbséget kiemelnénk. Az egyik a mintaszám -100 vs. 37, 32, 10 -, mely gyakorlatilag a legnagyobb az eddig közölt nemzetközi irodalomban. A másik lényeges különbség, hogy a fémtűk helyett a műanyag katéterek eltérését vizsgáltuk. Ennek három fő oka volt. A besugárzástervezés és következményesen a BT minősége is elsősorban a műanyag katéterek végleges helyzetétől, rekonstrukciójától függ. Másodszor, a coaxialis fémtűk nem minden esetben érik el a bázis síkot, így a maradék úton katéter deviáció még felléphet. A harmadik ok pedig a susceptilitási artefactok hiánya, mely miatt a kiértékelés pontossága nő, szubjektivitása csökken (55). A tűbehelyezési hibák elsősorban a tűk szövetben történő elhajlásából adódnak, így nem elhanyagolható a szöveti rezisztencia szerepe (55). A fizikai paraméterek mellett oki tényező lehet maga a navigációs eszköz, a tűk kiképzése, a susceptilitási artefactok hibás kiértékelése vagy templát regisztrációs hiba (55). *Blumenfeld* és mtsai célzott prostata biopsiáknál tapasztalt  $6.93 \pm 0.93$  mm-es tűbehelyezési pontossága gélfantomban, marhamájban és marhaizomszövetben 0.8 mm, 0.6 mm illetve 1.1 mm-re csökkent, amennyiben

szimmetrikusan lesarkított tűhegyet használtak. Aszimmetrikus tűhegy-kiképzés esetén ezek az eltérések 4.6 mm, 3.2 mm és 8.7 mm nagyságúak voltak (55). A tűk susceptilitási artefactjából valamint a templát-regisztrációs hibából adódó eltérés 1.5 ill 1.6 mm volt, ezért arra következtetésre jutottak, hogy a klinikai esetekben észlelt eltérés legfőbb oka elsősorban a tűk szövetekben történő elhajlása (55). A felvezető gél- illetve *in vitro* állatmodelljeinkben kapott, szimmetrikusan lesarkított tűheggyel elért, hasonló trendet mutató eredményeink (gél: 1.0, sertésvese: 1.1, *in vitro* kutya prostata: 1.9 mm, *in vivo* kutya prostata: 2.9 mm) is ezt a magyarázatot támasztják alá. A katéterbehelyezési hibák tovább csökkenthetők számítógép által navigált robotikus rendszerek bevezetésével (57,58). Magas térerősségű MRI egységben kutyákon végzett tűbehelyezések eredményei biztatóak, a medián hiba tűbehelyezéskor 2.2 mm (t: 0.86-3.18 mm), seed behelyezéskor pedig 2.5 mm (t: 1.45-10.54 mm) volt (58).

A közelterápia alatti oldalfekvő pozícióval kapcsolatosan kevés adat áll rendelkezésre a nemzetközi irodalomba. Az első tapasztalatokról 2004-ben először *Menard* és munkatársai számoltak be (44). A brachytherápiás beavatkozásokat 1.5 T konvencionális MR-készüléken végezték általános anaesthesiában, ahol a megfelelő manuális gáttájéki hozzáférés csak ebben a pozícióban volt megoldható. A mi esetünkben is az o-MR sajátos felépítése volt az oka, hogy a beavatkozásokat oldalfekvő pozícióban kezdtük el. Az oldalfekvő pozíció mindig megfelelő stabilitást és perinealis hozzáférést biztosított a számunkra. A mi tapasztalataink is azt mutatták, hogy körültekintő betegpozicionálással, hónalj párná használatával kiküszöbölhetők az olyan hosszú betegfektetésből adódó problémák, mint a nyomási pontokon fellépő sérülések, a plexus brachialis laesiója vagy a beteg elmozdulása. Nyomási pontokon fellépő panaszt csak egy beteg esetében tapasztaltunk, mely egyértelműen inadekvát alátámasztás következménye volt. A fő panaszt a betegek számára elsősorban a váll fájdalma, zsibbadása okozta, mely miatt vezetési idegblokádot is alkalmaztunk, egyben az intervenciót követően az alátámasztást fokoztuk, a beteg vállát átmozgattuk. Ilyen jellegű panasz miatt megkezdett beavatkozást megszakítani nem volt szükséges.

*Menard* és mtsai oldalfekvő pozícióban sem tapasztaltak gyakoribb szeméremív interferenciát (44). Saját beteganyagunkban is csupán két jelölt esetében fordult elő, mindkét esetben extrémén szűk csontos anatómiai viszonyokat találtunk. Itt megjegyeznénk, hogy a diagnosztikus mágneshez képest, az o-MR-ben lehetőségünk van a beteg lábainak jóval nagyobb mértékű rögzíthető felemelésére, mely tovább javíthatja a gáttájéki hozzáférést és szeméremív interferencia mértékét.

*Citrin* és mtsai megvizsgálták a prostata elmozdulását a fektetett oldalra, mely során a középsíkban látható urethra és a symphysis középpontjára fektetett egyenes közti távolságot

mérték le (46). 13/20 beavatkozás során tapasztaltak középvonaltól való eltérést, melynek medián értéke 1.47 mm volt. A szerzők a postimplantációs T2-FSE méréseken határozták meg ezt az eltérést. Ez a kiértékelés számos nyitott kérdést hagy maga után: 1. okoz-e és ha igen, milyen anatómiai változásokat az oldalfekvő pozíció önmagában a „gold standard” hanyatt fekvő helyzethez képest?, 2. milyen mértékű volt a fent említett távolság a beavatkozás előtt?, 3. milyen változások történtek tér kitüntetett 3 irányában?. Az első kérdésre a válasz: igen. A mi tapasztalatunk az volt, hogy oldalfekvő helyzetben az urethra coronalis síkban leírt görbülete kifejezettebb volt, mint hanyattfekvő állapotban, melynek nem egy teljes szervet érintő lecsúszás az oka –ezért nem is látunk különbségeket a középsíkban lemért oldalirányú eltérésekben!-, hanem a szerv elbillenése a fektetett oldalra. Ennek következménye a bázis síkban megjelenő urethra görbület. Ezt az oldalfektetett betegek közel felénél tapasztaltuk, s habár a trajektória megválasztását módosította, minden esetben sikeres implantációt végeztünk. Hanyatt fekvő helyzetben, egy esetben sem tapasztaltunk ilyen eltérést. A második kérdésből egyenesen következik a harmadik. A kutyák esetében a prostata elmozdulásai a beavatkozás alatt dominálón a szűrés irányában, vagyis cranialis irányba történtek. Az elmozdulások legnagyobb mértékben az első négy tű, illetve katéter behelyezésekor léptek fel. Az elmozdulások permanensek voltak, vagyis a prostata az elmozdult állapotban fixálódott. A további katéterek behelyezésekor már csak nem számottevő, reverzibilis elmozdulásokat tapasztaltunk. Ahogy azt vártuk, a humán beavatkozások alatt is hasonló jelenséggel találkoztunk. A domináló eltérés itt is a tűk szűrésének irányában, azaz superior irányban történtek, átlagosan 13 mm-rel. Ez az eltérés elsősorban a coaxialis tűk relatíve vastag (14G) átmérőjével magyarázható. Hasonló tapasztalatokról számolnak be *Schneider* és *mtsai* is, azaz a növekvő tűátmérő a behelyezési bizonytalanságot ugyan csökkenti, viszont a szerv elmozdulásának valószínűségét fokozza (76). Mint ahogy a 22. ábra is mutatja, a szerv fixálódik ebben az eltolt lokalizációban. Az oldalirányú eltérések fektetéstől függetlenül gyakorlatilag elhanyagolhatók voltak (átlag: 1 mm), mindkét irányba előfordultak. Az AP elmozdulások hasonlóan kismértékűek (átlag: 2.6 mm) és kizárólag anterior irányba következtek be, melynek magyarázata a prostata tűszűrésre bekövetkező „felállása” volt (22. ábra). Mivel az elmozdulások egyben azt is eredményezhetik, hogy a potenciális szűrési lehetőségek száma, lokalizációja, mélysége változhat, ezért a katéterbehelyezési pontosságot is figyelembe véve a humán intervenció során az első 4-5 coaxialis tű behelyezését követően kontroll méréseket végzünk, és ha szükséges ismételt trajektóriatervezést végzünk. A nagymértékű cranialis elmozdulásból adódóan a penis gyök rizikószervként történő integrálása a besugárzástervezésbe a meredek

dózisgrádiens miatt felesleges. *Citrin* és *mtsai* is említést tettek az apex és penis gyök számottevő távolságáról, ám annak lehetséges oki –beleértve szervelmozdulás- tényezőjét nem taglalták (46).

Az átlagos céltérfogat lefedettségünk (V100: 95%) összevethető a nemzetközi irodalomban olvasható MR vezérléssel (V100: 83.4-92.9 %) vagy TRUH vezérléssel (V100: 84.2-97.1%) elért eredményekkel (20,46,77-81). Hasonlóan más munkacsoportokhoz a céltérfogat lefedettségünk az IPO bevezetésével jelentősen javult (V100: DPO: 89% vs. IPO: 96.1%), miközben a rizikószervek dózisterhelése érdemben nem változott (44,77,78.) Hogy lemérjük, hogy mennyire pusztán algoritmusfüggő volt ez az eredmény, valamennyi DPO-val kezelt beteget újraterveztünk IPO algoritmussal. Az így kapott átlagos lefedettség 94%-ra nőtt (nem közölt adat). Az átlagos V150 értékünk 41% volt, mely a publikált irodalmi adatokkal összemérhető, azonban az IPO-val foglalkozó közlemények tükrében enyhén magasnak is tűnhet (V150: DPO: 51.7%, Geometriai Optimalizáció: 30.2-42.9%, IPO: 30.2-36.9%) (77-83). Erre magyarázatot adhat a behelyezett katéterek relatíve alacsony száma (medián 13), a relatíve kis volumenű kezelt prostata térfogat (medián: 20 cm<sup>3</sup>), és a 6 beavatkozás során alkalmazott integrált boost. Dozimetriai eredményeink nagyon hasonlóak *Fröchlich* és *mtsai* közelmúltban publikált eredményeihez (80,81), főként ha a kezelések második felének (IPO<sub>h</sub>) adatait nézzük. A rizikószervek volumetriás paraméterei közül egyedül az D1 urethra értékekben látható érdemi különbség (*Fröchlich* és *mtsai*:140% vs 125.4%), mely elsősorban az eltérő kontúrozási protokollunkkal magyarázható.

Összehasonlítottuk az oldalfekvő és hanyattfekvő pozícióban implantált betegek dozimetriai adatait is. Az IPO<sub>h</sub> csoportban szignifikánsan jobb eredményeket kaptunk a V150, V200, DHI, U<sub>IP</sub> D<sub>u1</sub> és valamennyi rectalis dózis paraméter tekintetében is. Ez elsősorban nem a pozícionálási különbséggel, hanem a növekvő tapasztalattal, az emelkedő tűszámmal (medián 13»14.5) valamint bővülő tervezési prioritásokkal magyarázható.

Az akut mellékhatások közléséhez a ghenti munkacsoport által kibővített RTOG toxicitás skálát használtuk (10), mert úgy éreztük, hogy ez nyújtja a legrészletesebb információt az akut nem kívánt eseményekről. Fontos megjegyeznünk, hogy a mellékhatások gradálását egy személy, azaz jómagam végeztem, így az interobserver variabilitás kizárható. Az intraobserver variabilitást mérsékelhette, hogy az akut mellékhatások elemzésénél 5 információra is támaszkodhattunk: ambulánslap, EPIC, IPPS kérdőívek, kezelés alatti heti kontrollok, zárójelentés. A mellékhatások elemzésénél igyekeztünk különös figyelmet fordítani a kiindulási panaszokra, melyet személyre szabottan figyelembe is vettünk. Le kell szögeznünk azt a tényt is, hogy minden gyógyszeres beavatkozást igénylő mellékhatást

függetlenül attól, hogy alkalmilag vagy mindössze egymást követő 2 hétig kapta a beteg, Gr. 2 fokúnak minősítettünk. Ez nyilván nem orvosolja az automedikáció problémáját, azaz, ha a beteg orvosi utasítás nélkül szed, pl. Loperamide-ot. Mivel akut mellékhatásokról az irradiációt követő 90 napban beszélhetünk, ezért minden beteget ebben a periódusban kétszer-1hó, 3hó- kontrolláltunk.

A saját anyagunkban észlelt GI mellékhatások aránya 58% volt, ebből 45% volt Gr. 2 fokú. A panaszok csaknem minden esetben a teleterápia alatt jelentkeztek. A kiértékelt 31 betegből 23 részesült kismedencei irradiációban, így nem meglepő módon a domináló tünet a hasmenés, gyakori-és sürgősségi székelés volt. A tünetek 3 hónap alatt markáns javulást mutattak, közelítve csaknem minden esetben a kiindulási állapotot.

*Ares* és *mtsai* 77 beteget kezeltek 64 Gy 3D CRT-t követően követően 2x6-8 Gy o-MRI vezérelt HDR-AL BT „boost”-al (20). 49 (64%) betegnél végeztek kismedencei irradiációt. Az akut GI mellékhatásokat mindössze 15 betegnél (19%) közölték, minden esetben Gr. 1 fokút. Itt fontos megjegyeznünk, hogy a szerzők a komplex terápiát követő 6 hetes kontroll maximális pontértékeit használták. Ehhez adódik még a teleterápia illetve HDR-AL kezelés között leköszölt 1-3 hetes szünet. Mivel a közelterápia az akut GI mellékhatásokhoz keveset tesz hozzá, ezek a publikált adatok valójában a 7-9 hetes kontroll pontértékeit tükrözi. Ez egyben azt is jelenti, hogy nincs valós információnk a külső sugárterápia alatt maximumát elérő akut GI mellékhatásokról, melyek foka és gyakorisága valószínűleg nagyobb, mint a közölt adatok. *Menard* és *mtsai* 45Gy teleterápiát megelőzően illetve követően adtak 2x10.5 Gy MR vezérelt HDR-AL kezelést (44). Valamennyi betegnél tapasztaltak Gr. 1 GI mellékhatást, mely dominálón a gyakori székletürítés volt. Ha a nagy betegszámú TRUH vezérléssel végzett kombinált kezelések eredményeit nézzük -beleértve a két prospektív randomizált fázis III vizsgálatot is- a Gr. 2 mellékhatások aránya 15% alatt van, míg Gr. 3 GI mellékhatásról elvétele számolnak be (0-3%) (7,8,14-16,17-25). Ha a magas dózisú (> 76Gy) IMRT-val kezelt teleterápiás közleményeket nézzük ez az arány 4,5-29% között változik (9-13). A fent említett vizsgálatokban csaknem kivétel nélkül a teleterápiás céltér fogat a P+VS voltak.

Ha a 3D-CRT illetve IMRT keretében leadott kismedencei irradiáció GI mellékhatásait tekintjük, itt már nagyobb számban megjelennek a Gr.3 mellékhatások (0-5.7%), a Gr.2 mellékhatások aránya, pedig 12-44%, a hasmenéssel, mint domináló panasszal (20-36%) (84-87). Mivel az akut GI mellékhatásprofilunkat elsősorban a teleterápia határozta meg, egyben a betegek jelentős hányada kismedencei irradiációban is részesült, nem meglepő, hogy a mellékhatásprofilunk elősorban a kismedencei irradiációval közölt adatokhoz hasonlít.

Emellett meg kell említenünk, hogy a betegek > 80%-a csak egy implantációban részesült, így 60 Gy összdózisig a rectum, esetlegesen a sigma kezdeti szakasza is további dózisterhelést kap. Ha a két tűzdelést kapó 5 beteget tekintjük, mindössze 1 esetben észleltünk Gr. 2. toxicitást, 1 betegnél Gr. 1 fokú panaszok jelentkeztek, míg 3 betegnél nem tapasztaltunk mellékhatást.

Ha a GU panaszokat tekintjük a 100%-os Gr. 2 mellékhatásprofil csalóka lehet, hiszen valamennyi beteg a HDR-AL kezelés előtt illetve azt követően protokollárisan 3 hónapig alfa-blokkoló kezelésben részesült. Ha megpróbálunk úgy tekinteni azokra a betegekre, akiknek alfa-blokkoló mellett nem volt semmilyen vizelési panasza, azaz hogy nekik virtuálisan Gr. 0 mellékhatásuk volt, akkor a Gr. 2 fokú arány 62% lenne. Ez utóbbi egyben magába foglalja azt a 4 beteget is (13%), akik baseline alfa-blokkolóa szorultak. A vezető tünet a dysuria illetve sürgősségi vizelés volt. A másik fontos különbség a GI profilhoz képest, hogy a betegek jelentős részében kisebb-nagyobb fokban baseline panaszok voltak regisztrálhatók. Hasonló jellegű mellékhatásprofil (100%-os alfa-blokkoló igény) közöltek *Menard* és *mtsai* is 1.5 T MR vezérelt BT-s kezelések esetén (44). *Ares* és *mtsai* o-MR vezérlés mellett mindössze 3/77 (3.9%) betegnél észleltek Gr. 2 GU mellékhatást, habár ennek az eredménynek interpretációs csapdáit korábban már említettük (20). Ha a TRUH vezérelt nagyobb betegszámú „boost”-os irodalmat tekintjük az akut Gr. 3 mellékhatások aránya 0-17%, míg a Gr. 2 mellékhatások aránya 8.6%-62% volt (7,8,14-16,17-25). A csak teleterápiás irodalomban a Gr. 2 akut GU toxicitás arány 10-40% között mozog (9-13). Ha az IPPS skála pontszámváltozását nézzük, a hat hetes kontrollon 2 pontértékkel nő a medián érték (ez nem szignifikáns különbség), mely a 3. hónapra kiindulási érték körülire csökken és ezt követően sem tért el szignifikánsan a kiindulási állapottól. Az IPPS terápiát követő időbeli változásairól több munkacsoport beszámolt már, a csúcsertékek minden esetben a 6 hetes illetve 3 hónapos kontroll időpontjára estek (21,25). Az akut mellékhatások az idő múlásával határozott csökkenést mutatnak, 3 hónapos kontroll vizsgálaton a dysuria kivételével gyakorlatilag közelítik az alapállapotot.

Az életminőség adatok illetve késői mellékhatások feltüntetése a dolgozatomban pusztán tájékoztató jellegű, hiszen a feldolgozható betegszám alacsony volt, a követési idő pedig rövid. Talán nem elhamarkodott és a nemzetközi eredményekkel korrelál az a tapasztalatunk, hogy ezen dóziseszkalált betegcsoport vizelési panaszai elhúzódóbbak, alfa-blokkoló igényük is magasabb ( $\geq$ Gr.2:12-59%) (7,17,21,23,87,88). A magyarázatot elsősorban az urethra integráltan nagyobb dózisterhelése adja. Habár a betegek 42 %-a az utolsó követés pillanatában is alfa-blokkolót szed, nagy általánosságban elmondható, hogy a

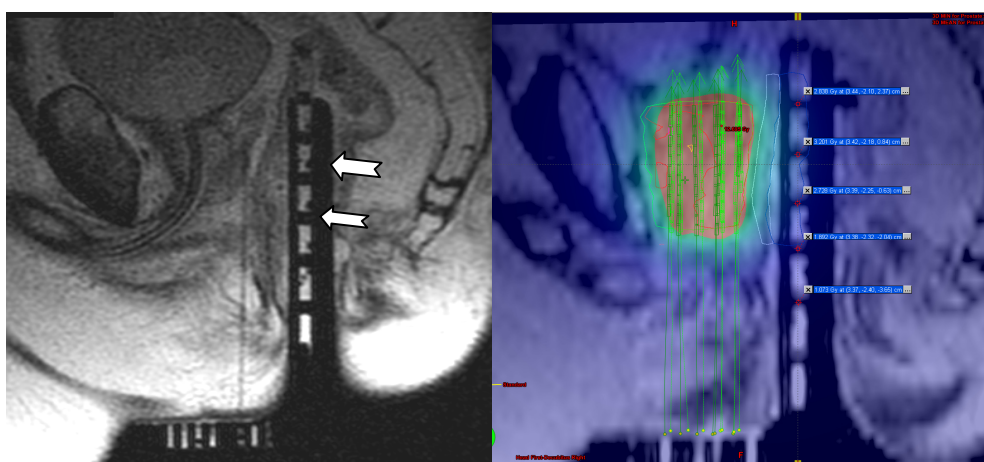


betegek elégedettek a vizelési életminőségükkel. Az EPIC vizelési funkcióban hasonló trend figyelhető meg, mint az IPPS esetén, a százalékos pontértékek azonban továbbra is magasak. Ennek az is lehet a magyarázata, hogy a betegek alfa-blokkoló mellett teljesen panaszmentesek vagy csak minimális GU tüneteik vannak. Ebből kifolyólag vannak betegek, akik tartósan alfa-blokkolón maradnak, mivel annak szedésével az egyébként baseline is meglévő mérsékelt dysurias panaszai teljesen eliminálódnak. Sőt, két beteg esetében találkoztunk alfa-blokkoló elhagyását követően „rebound” jelenséggel, azaz a gyógyszer elhagyását követően a dysuriás panaszok intenzív fellángolásával, melyek két nap alatt spontán megszűntek. A betegek azóta sem szorulnak gyógyszeres beavatkozásra.

Ha a késői GI panaszokat illetve életminőséget nézzük, mindössze két beteg esetében találkozhatunk kiugró panaszokkal a követési idő alatt. Az egyik páciens 1 év után tapasztalt 5-15 cm magasságban a végbél nyálkahártyáját teljes területében érintő Gr. 2 vérző proctitist, mely Salazopyrin kezelés mellett megszűnt. A késői rectalis vérzés jelentkezésében bizonyítottan magas kockázatot jelent a korábbi hasi-kismedencei műtét (89). Ennél a páciensnél a nagyfokú micro-és macroangiopathia mellett a sugárkezelést megelőző évben sigma tumor miatt Dixon resectio történt. Emellett tekintettel a T3a betegségére a teleterápia keretében kismedencei irradiációban részesült. Úgy hisszük, hogy ez a nem kívánt esemény elsősorban e tényezőkre vezethető vissza. A Gr. 1 szivárgást, inkontinenciát mutató beteg panaszainak hátterében organikus okot nem tudtunk igazolni, a brachytherápiás tervet áttekintve a rectum dózisterhelése alacsony volt, az anus gyakorlatilag nem lett érdemi dózissal kezelve. Az in vivo dozimetria minden detektor szintjén 5%-os egyezést mutatott a várt, kalkulált eredménnyel (a mért maximum dózisérték 1.78 Gy), a panaszt elsősorban külső sugárterápiás mellékhatásnak tekintjük.

Az MR-vezérelt beavatkozások egyik fő hátránya a hosszú munkaidő (44). *Menard* és munkatársai az első MR-vezérelt prostata-HDR-brachytherapiát 8,5 óra alatt végezték el (44). A növekvő tapasztalat, inverz tervezőrendszer, egyidejűleg több coaxiális tű használata az időt számottevően csökkentette, de továbbra is öt óra körül maradt. A metodika humán bevezetése előtt ezért nagy hangsúlyt fektettünk a munkaidő analízisre is (64). Célunk egy optimális, MR intervenciók időtartam elérése volt. Utolsó kutya beavatkozásunk, amelynek során 12 katétert helyeztünk be, két órába telt. Ezt az eredményt már elfogadhatónak tartottuk. A humán beavatkozások terén hasonló tapasztalataink voltak, azzal a különbséggel, hogy az IPO bevezetésével nem csökkent érdemben az össz-munkaidő. Az átlagos munkaidőnk 6 óra volt, mely gyakorlatilag nem változott a kezelések első illetve második felében. Ezzel a metodikával elérhető elméleti határ az eddigi tapasztalatok alapján valószínűleg 4-4.5 óra.

Ennek oka egyrészt maga az MR vezérlés metodikája, mely során passzív navigációt alkalmazunk köztes kontroll MR szériákkal. A T2-FSE szekvenciák jó képminőségének feltétele időigényesség. Csak a kétsíkú pre- illetve post-implantációs MR sorozat összesen 20 percet vesz igénybe. Idekívánkozik az időigényes betegpozícionálás, sőt a beteg átemelése, transzportja is, mely legalább 4 felnőtt embert kíván, mely logisztikailag azonnal nem mindig megoldott. A tervezésnél az első megállási pozíció rekonstrukciójakor figyelembe vesszük a katéterek templát felszínétől egyenként lemért külső hosszát is, mely a katéter rekonstrukciós folyamatot ugyancsak prolongálja. A terápiás tervek készítése az első tervezőrendszerrel meglehetősen bonyolult és lassú volt. Ugyanakkor az új tervezőrendszer rugalmasabb és egyszerűbb felhasználó felületével párhuzamosan a terveink prioritásai is bővültek. Kezdetben a sikeres implantáció a céltérfogat előírt dózissal történő ellátását jelentette a rizikószervek dózismegkötéseinek teljesülése mellett. Jelenleg a minél jobb ellátottság és maximális rizikószervvédelem mellett prioritása van a konformitásnak, homogenitásnak vagy éppen ellenkezőleg a célzott inhomogenitásnak. Ezzel párhuzamosan, míg kezdetben pusztán az inverz tervezőrendszerre hagyatkoztunk, jelenleg annak manuális – grafikai±megállási idő optimalizáció- módosításait is alkalmazzuk, hogy a végső terápiás tervet megkapjuk. Ehhez csatlakozik az *in vivo* rectalis dozimetria MR modellezése is, mely a protokollunk része lett és egy jelenleg is kutatási projektje Intézetünknek (60). A lényege, hogy a doziméterről egy MR modellt készítettünk, melyen T2-FSE méréseken a detektorok kiválóan azonosíthatók, így a tervezést követően az egyes detektorok szintjén előre tudjuk becsülni a kezelés alatt mért értékeket (26. ábra).



**26. ábra.** *In vivo* rectalis dozimetria MR modellezése, prediktív becslése. T2-FSE saggitalis MR mérések. Figyeljük meg az obturatorba vezetett modellt, melyben gélszeparációval kiválóan azonosíthatók a detektorokat reprezentáló műanyag markerek (*bal*). Besugárzástervezés után az egyes detektorokon várható dózis numerikusan feltüntethető (*jobb*).

## 7 Következtetés

1. MR vezérelt HDR-AL prostata közelterápiára alkalmas módszert dolgoztunk ki és teszteltünk sikeresen *in vitro* és *in vivo* modelleken. A katéterbehelyezési pontosság, képminőség kiválónak bizonyult, a nemzetközi adatokkal összevethető, a torzítási viszonyok elhanyagolhatók.

2. A metodikát sikeresen, teljes egészében adaptáltuk humán beavatkozásokhoz, melyek napjainkra Intézetünk rutin klinikai eljárásának részét képezik elsősorban közepes és magas kockázatú prostata tumoros betegek kombinált sugárterápiás ellátásában. A humán beavatkozásokkal kapcsolatban a következő megállapításokat tehetjük:

- A nyitott konfigurációjú MR-en mind az oldal-, mind a hanyattfekvő beavatkozások kivitelezhetők voltak.
- A képminőség mindkét pozícióban, mind a felületi, mind a medence tekerccsel jónak-kiválónak mondható, azzal a megjegyzéssel, hogy a post-implant T2-FSE méréseken az apex és annak magasságában a NVK-k pontos definíciója kiegészítő képi támogatást igényelhet.
- A katéterbehelyezési hiba alacsony, biopsiás mintavételre is alkalmas, az irodalmi adatoknak megfelelő, elsősorban a katéterek szöveti elhajlása okozza.
- A 14 G coaxialis merev fémtűk mellett érdemi (> 1cm) szűrés irányába mutató superior szervmozdulással kell számolni, mely az első tűk behelyezést követően következik be, visszarendeződés nincs, a szerv az eltolt helyzetben fixálódik. A katéterbehelyezési pontosságot is figyelembe véve a rizikószervek körüli 5 mm-es biztonsági zónán belül szűrőcsatorna választása nem ajánlott. A fenti okok miatt a besugárzástervezésben a penisgyök rizikószervként történő kezelése felesleges.
- A dozimetriai eredmények mind az TRUH, mind az MR vezérelt irodalommal összevethetőek.
- Optimális implantáció illetve dozimetria érhető el oldalfekvő helyzetben is. Habár hanyatt fekvő helyzetben sok paraméterben szignifikánsan jobb az eredmények, ez elsősorban a növekvő tapasztalattal, emelkedő túszámmal, bővülő tervezési prioritásokkal magyarázható.

- Az összmunkaidő a TRUH vezérelt beavatkozásokhoz képest lényegesen hosszabb, habár az MR vezérelt irodalmi adatoknak megfelel. Ezzel a metodikával elérhető elméleti határ az eddigi tapasztalatok alapján valószínűleg 4-4.5 óra.
- Az intervenciók toleranciája összességében jónak volt mondható, hanyattfekvő helyzetben kiváló.
- Az akut mellékhatások elfogadhatóak, az irodalmi adatokkal összevethetők, az idővel jelentős javulást mutatnak. A genitourinaris panaszok hosszabb ideig perzisztálnak.
- A biokémiai kontrollra, késői mellékhatásokra, életminőségre gyakorolt hatás megítéléséhez nagyobb betegszám, hosszabb követési idő szükséges.

3. Az MR vezérelt prostata HDR-BT a TRUH vezérelt beavatkozások életképes alternatívája lehet, amennyiben intézeti szinten a megnövekedett idő-, munkaerő-, hely- és anyagköltség megengedhető, felvállalható. Szelektált esetekben az MR nyújtotta többletinformáció közvetlen felhasználása, integrálása az intervencióban és besugárzás tervezésben egyértelmű előnyt jelenthet.

## 8 Referenciák

1. Kásler M, Ottó Sz. European and Hungarian national tasks in oncology. *Magy Onkol* 2008;52:21-33.
2. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997;277:1445-1451.
3. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:969-974.
4. Lederman GS, Cavanagh W, Albert PS, et al. Retrospective stratification of a consecutive cohort of prostate cancer patients treated with a combined regimen of external-beam radiotherapy and brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:1297- 1303.
5. National Comprehensive Cancer Network: National practice guidelines in oncology-prostate cancer, Version 2, 2008 (monograph online). [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/prostate.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate.pdf).
6. Jerezek-Fossa BA, Orecchia R. Evidence-based radiation oncology: Definitive, adjuvant and salvage radiotherapy for non-metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol* 2007;84:197-215.
7. Hoskin PJ, Motohashi K, Bownes P, et al. High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase three trial. *Radiother Oncol* 2007;84:114-120.
8. Guix B, Bartina JM, Henriquez I et al. Dose escalation by combined treatment 3-D conformal radiotherapy plus HDR brachytherapy as treatment for intermediate-or-high-risk cancer: early toxicity and biochemical outcome of a prospective randomized trial. [Abstract] *Radiother Oncol* 2007;83 (Suppl.1):S39
9. Fonteyne V, Villeirs G, Speleers B, et al. Intensity-modulated radiotherapy as primary therapy for prostate cancer: report on acute toxicity after dose escalation with simultaneous integrated boost to intraprostatic lesion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:799-807.
10. De Meerleer G, Vakaet L, Meersschout S, et al. Intensity-modulated radiotherapy as primary treatment for prostate cancer: acute toxicity in 114 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:777-787.
11. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: Early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1111-1116.
12. Kupelian AP, Reddy CA, Carlson TP, et al. Preliminary observations on biochemical relapse-free survival rates after short-course intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy/fraction) for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:904-912.
13. Teh BS, Mai W-Y, Uhl BM, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for prostate cancer with the use of a rectal balloon for prostate immobilization: Acute toxicity and dose-volume analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:705-712.
14. Morton G. The emerging role of high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer. *Clin Oncol* 2005;17:219-227.

15. Koukourakis G, Kelekis N, Armonis V, et al. Brachytherapy for prostate cancer: a systematic review. *Adv Urol*. 2009. doi:10.1155/2009/327945
16. Kovács G, Pötter R, Loch T, Hammer J, et al. GEC/ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localised prostate cancer. *Radiother Oncol* 2005;74:137-148.
17. Pellizzon AC, Nadalin W, Salvajoli JV, et al. Results of high dose rate afterloading brachytherapy boost to conventional external beam radiation therapy for initial and locally advanced prostate cancer. *Radiother Oncol* 2003;66:167-172.
18. Zwahlen DR, Andrianopoulos N, Matheson B, et al. High-dose-rate brachytherapy in combination with conformal external beam radiotherapy in the treatment of prostate cancer. *Brachytherapy* 2010;9:27-35.
19. Pistis F, Guedea F, Pera J, et al. External beam radiotherapy plus high-dose-rate brachytherapy for treatment of locally advanced prostate cancer: the initial experience of the Catalan Institute of Oncology. *Brachytherapy* 2010;9:15-22.
20. Ares C, Popowski Y, Pampallona S, et al. Hypofractionated boost with high-dose-rate brachytherapy and open magnetic resonance imaging-guided implants for locally aggressive prostate cancer: a sequential dose-escalation pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:656-663.
21. Morton GC, Loblaw DA, Sankrecha R, et al. Single-fraction high-dose-rate brachytherapy and hypofractionated external beam radiotherapy for men with intermediate-risk prostate cancer: analysis of short- and medium-term toxicity and quality of life. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:811-817.
22. Martinez, J. Gonzalez, W. Spencer, et al. Conformal high dose rate brachytherapy improves biochemical control and cause specific survival in patients with prostate cancer and poor prognostic factors. *Journal of Urology* 2003;169:974–979.
23. D. J. Demanes, R. R. Rodriguez, L. Schour, et al. High-doserate intensity-modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for prostate cancer: California endocurietherapy's 10-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1306–1316.
24. M. Ghilezan, R. Galalae, J. Demanes, et al. 10-Year results in 1577 intermediate/high risk prostate cancer patients treated with external beam RT (EBRT) and hypofractionated high dose rate (HDR) brachytherapy boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:S83–S84.
25. Y. Yamada, S. Bhatia, M. Zaider, et al. Favorable clinical outcomes of three-dimensional computer-optimized highdose- rate prostate brachytherapy in the management of localized prostate cancer. *Brachytherapy* 2006;5:157–164.
26. Pieters BR, de Back DZ, Koning CC, et al. Comparison of three radiotherapy modalities on biochemical control and overall survival for the treatment of prostate cancer: a systematic review. *Radiother Oncol*. 2009;93:168-173.
27. Agoston P, Major T, Somogyi A, et al. [Brachytherapy boost irradiation in the treatment of high risk, localised prostate cancer. Initial national experience in Hungary] *Magy Onkol* 2004;48:81-88.
28. Agoston P, Major T, Fröhlich G, et al. I-125 izotóppal végzett permanens implantációs prostata brachytherápia bevezetése osztályunkon. *Magyar Onkol* 2009;53:S187-S188.
29. S. M. Bentzen and M. A. Ritter. The  $\alpha/\beta$  ratio for prostate cancer: what is it, really? *Radiother and Oncol* 2005;76: 1–3.
30. Liao Y, Joiner M, Huang Y, Burmeister J. Hypofractionation: what does it mean for prostate cancer treatment? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:260-268.

31. Liu WS, Yen SH, Chang CH. Determination of the appropriate fraction number and size of the HDR brachytherapy for cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 1996;60:295-300.
32. Simnor T, Li S, Lowe G, et al. Justification for inter-fraction correction of catheter movement in fractionated high dose-rate brachytherapy treatment of prostate cancer. *Radiother Oncol* 2009;93:253-258.
33. Muller-Lisse UL, Hofstetter A. Urological diagnosis of prostate carcinoma. *Radiologe* 2003;43:432-440.
34. Presti Jr JC. Prostate cancer: assessment of risk using digital rectal examination, tumor grade, prostate-specific antigen, and systematic biopsy. *Radiol Clin North Am* 2000;38:49-58.
35. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, et al. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology* 2007;243:28-53.
36. Futterer J. MR imaging in the local staging of prostate cancer. *Eur J Radiol* 2007;63:328-334.
37. Tempany C, Straus S, Hata N, et al. MR-guided prostate interventions. *J Magn Reson Imaging* 2008;27:356-367.
38. Aigner F, Mitterberger M, Rehder P, et al. Status of transrectal ultrasound imaging of the prostate. *J Endourol* 2010;24:685-691.
39. Villeirs GM, De Meerleer GO, De Visschere PJ, et al. Combined magnetic resonance imaging and spectroscopy in the assessment of high grade prostate carcinoma in patients with elevated PSA: A single-institution experience of 356 patients. *Eur J Radiol*. 2009 Sep 7.
40. Ravizzini G, Turkbey B, Kurdziel K, et al. New horizons in prostate cancer imaging. *Eur J Radiol*. 2009 ;70:212-226.
41. Van Lin EN, Futterer JJ, Heymink SW, et al. IMRT boost dose planning on dominant intraprostatic lesions: gold marker-based three-dimensional fusion of CT with dynamic contrast-enhanced and 1H-spectroscopic MRI. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:291-303.
42. Kim Y, Hsu IC, Lessard E, et al. Class solution in inverse planned HDR prostate brachytherapy for dose escalation of DIL defined by combined MRI/MRSI. *Radiother Oncol* 2008;88:148-155.
43. Pouliot J, Kim Y, Lessard E, et al. Inverse planning for HDR prostate brachytherapy used to boost dominant intraprostatic lesions defined by magnetic resonance spectroscopy imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59:1196-1207.
44. Menard C, Susil RC, Choyke P, et al. MRI-guided HDR prostate brachytherapy in standard 1.5 T scanner. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:1414-1423.
45. Susil RC, Camphausen K, Choyke P, et al. System for prostate brachytherapy and biopsy in a standard 1.5 T MRI scanner. *Magn Reson Med* 2004;52:683-687.
46. Citrin D, Ning H, Guion P, et al. Inverse treatment planning based on MRI for HDR prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1267-1275.
47. Panebianco V, Sciarra A, Osimani M, et al. 2D and 3D T2-weighted MR sequences for the assessment of neurovascular bundle changes after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy with erectile function correlation. *Eur Radiol* 2009;19:220-229.

48. Labanaris AP, Zugor V, Takriti S, et al. The role of conventional and functional endorectal magnetic resonance imaging in the decision of whether to preserve or resect the neurovascular bundles during radical retropubic prostatectomy. *Scand J Urol Nephrol* 2009;43:25-31.
49. van der Wielen GJ, Mulhall JP, Incrocci L. Erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer and radiation dose to the penile structures: a critical review. *Radiother Oncol.* 2007;84:107-113.
50. Solan AN, Cesaretti JA, Stone NN, Stock RG. There is no correlation between erectile dysfunction and dose to penile bulb and neurovascular bundles following real-time low-dose-rate prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1468-1474.
51. Merrick GS, Butler WM. The dosimetry of brachytherapy induced erectile dysfunction. *Med Dosim* 2003;28:271–274.
52. Cormack RA, Kooy H, Tempny CM, et al. A clinical method for real-time dosimetric guidance of transperineal 125I prostate implants using interventional magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:207–214
53. D’Amico AV, Cormack R, Tempny CM, et al. Real-time magnetic resonance image-guided interstitial brachytherapy in the treatment of select patients with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:507–515.
54. D’Amico AV, Tempny CM, Schultz D, et al. Comparing PSA outcome after radical prostatectomy or magnetic resonance imaging guided partial prostatic irradiation in select patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 2003;62:1063–1067.
55. Blumenfeld P, Hata N, DiMaio S et al. Transperineal prostate biopsy under magnetic resonance image guidance: a needle placement accuracy study. *J Magn Reson Imaging* 2007;26:688-694
56. Zangos S, Eichler K, Engelmann K, et al. MR-guided transgluteal biopsies with an open low-field system in patients with clinically suspected prostate cancer: technique and preliminary results. *Eur Radiol* 2005;15:174–182
57. Fischer GS, DiMaio SP, Iordachita II, et al. Robotic assistant for transperineal prostate interventions in 3T closed MRI. *Med Image Comput Comput Assist Interv Int Conf Med Image Comput Comput Assist Interv* 2007;10:425-433
58. Muntener M, Patriciu A, Petrisor D, et al. Transperineal prostate intervention: robot for fully automated MR imaging--system description and proof of principle in a canine model. *Radiology* 2008;247:543-549.
59. Zangos S, Herzog C, Eichler K, et al. MR-compatible assistance system for puncture in a high-field system: device and feasibility of transgluteal biopsies of the prostate gland. *Eur Radiol* 2007;17:1118–1124.
60. Antal G, Lakosi F, Vandulek Cs, et al. MR modelling of the rectal dosimeter probe during MR-guided high-dose-rate (HDR) prostate brachytherapy: feasibility and initial experiences. *Radiother Oncol* 2009;91(Suppl.1):38a.
61. Tanaka O, Hayashi S, Matsuo M, et al. Comparison of MRI-based and CT/MRI fusion-based postimplant dosimetric analysis of prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:597-602.
62. Hadjiev J, Antal G, Antalffy Z, et al. A novel technique with a flexible applicator for MRI-based brachytherapy of cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;25:347-350



63. Hadjiev J, Cselik Zs, Bogner P, et al. Application of MRI for improved local control in complex radiotherapy of cervical cancer. *Arch Oncol* 2006;14:95-100.
64. Lakosi F, Antal G, Vandulek C, et al. Technical Feasibility of Transperineal MR-Guided Prostate Interventions in a Low-Field Open MRI Unit: Canine Study. *Pathol Oncol Res* 2009;15:315-322.
65. Baltas D, Kolotas C, Geramani K, et al. A conformal index (COIN) to evaluate implant quality and dose specification in brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:515-524.
66. Major T, Polgar C, Somogyi A, et al. Evaluation of the dose uniformity for double-plane high dose rate interstitial breast implants with the use of dose reference points and dose non-uniformity ratio. *Radiother Oncol* 2000;54:213-220.
67. Wu A, Ulin K, Sternick ES. A dose homogeneity index for evaluating <sup>192</sup>Ir interstitial breast implants. *Med Phys* 1998;15:104-107.
68. Common Terminology Criteria for Adverse Event vs 3.0 <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>
69. Wei JT, Dunn RL, Litwin MS, Development and Validation of the Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) for Comprehensive Assessment of Health-Related Quality of Life in Men with Prostate Cancer", *Urology*. 2000;56: 899-905.
70. Potter R, Kirisits C, Fidarova EF et al (2008) Present status and future of high-precision image guided adaptive brachytherapy for cervix carcinoma. *Acta Oncol* 47:1325-1336
71. Dubois DF, Prestidge BR, Hotchkiss LA, et al. Intraobserver and interobserver variability of MR imaging- and CT-derived prostate volumes after transperineal interstitial permanent prostate brachytherapy. *Radiology* 1998;207:785-789.
72. Fiorino C, Reni M, Bolognesi A, et al. Intra- and interobserver variability in contouring prostate and seminal vesicles: Implications for conformal treatment planning. *Radiother Oncol* 1998;47:285-292.
73. Han BH, Wallner K, Merrick G, et al. The effect of interobserver differences in post-implant prostate CT image interpretation on dosimetric parameters. *Med Phys* 2003;30:1096-1102.
74. McLaughlin PW, Evans C, Feng M, Narayana V. Radiographic and anatomic basis for prostate contouring errors and methods to improve prostate contouring accuracy. 2010;76:369-378.
75. Elliott SP, Meng MV, Elkin EP, et al. CaPSURE Investigators. Incidence of urethral stricture after primary treatment for prostate cancer: data From CaPSURE. *J Urol*. 2007;178:529-534.
76. Schneider E, Rohling KW, Schnall MD, et al. An apparatus for MR-guided breast lesion localization and core biopsy: design and preliminary results. *J Magn Reson Imaging* 2001;14:243-253.
77. Morton GC, Sankrecha R, Halina P, et al. A comparison of anatomy-based inverse planning with simulated annealing and graphical optimization for high-dose-rate prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2008;7:12-16
78. Jacob D, Raben A, Sarkar A. et al. Anatomy-based inverse planning simulated annealing optimization in high-dose-rate prostate brachytherapy: significant dosimetric advantage over other optimization techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:820-827
79. Akimoto T, Katoh H, Kitamoto Y, et al. Anatomy-based inverse optimization in high-dose-rate brachytherapy combined with hypofractionated external beam radiotherapy for localized prostate cancer: comparison of incidence of acute genitourinary toxicity between anatomy-based inverse optimization and geometric optimization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1360-1366

80. Fröhlich G, Agoston P, Lövey J, et al. Dosimetric evaluation of high-dose-rate interstitial brachytherapy boost treatments for localized prostate cancer. *Strahlenther Onkol.* 2010;186:388-395.
81. Fröhlich G, Agoston P, Lövey J, et al. The Effect of Needle Number on the Quality of High-dose-rate Prostate Brachytherapy Implants. *Pathol Oncol Res.* 2010 Mar 25. DOI: 10.1007/s12253-010-9252-z
82. Ashman JB, Zelefsky MJ, Hunt MS, et al. Whole pelvic radiotherapy for prostate cancer using 3D conformal and intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63:765-71.
83. Nickers P, Thissen B, Jansen N, et al. 192-Ir or 125-I prostate brachytherapy as a boost to external beam radiotherapy in locally advanced prostatic cancer: a dosimetric point of view. *Radiother Oncol* 2006;78:47–52.
84. Milecki P, Baczyk M, Skowronek J, et al. Benefit of whole pelvic radiotherapy combined with neoadjuvant androgen deprivation for the high-risk prostate cancer. *J Biomed Biotechnol* 2009;625394.
85. Sanguineti G, Endres EJ, Parker BC, et al. Acute toxicity of whole-pelvis IMRT in 87 patients with localized prostate cancer. *Acta Oncol* 2008;47:301-310.
86. Fiorino C, Alongi F, Perna L, et al. Dose-volume relationships for acute bowel toxicity in patients treated with pelvic nodal irradiation for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75:29-35.
87. McCammon R, Rusthoven KE, Kavanagh B, et al. Toxicity assessment of pelvic intensity-modulated radiotherapy with hypofractionated simultaneous integrated boost to prostate for intermediate- and high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75:413-420.
88. Astroöm L, Pedersen D, Mercke C, et al. Long-term outcome of high dose rate brachytherapy in radiotherapy of localised prostate cancer. *Radiother Oncol* 2005;74:157–161.
89. Duchesne GM, Williams SG, Das R, et al. Patterns of toxicity following high-dose rate brachytherapy boost for prostate cancer: Mature prospective phase I/II study results. *Radiother Oncol* 2007;84:128–134.
90. Fiorino C, Valdagni R, Rancati T, Sanguineti G. Dose-volume effects for normal tissues in external radiotherapy: pelvis. *Radiother Oncol.* 2009 Nov;93(2):153-67.

## 9 Függelékek

### 9.1 Prostatarák TNM beosztása (2002 UICC)

|            |                                                                                                                           |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TX</b>  | Primer tumor nemítélhető meg                                                                                              |
| <b>T0</b>  | Incidental tumor szövettani lelete                                                                                        |
| <b>T1</b>  | Nem tapintható és/vagy képalkotó eljárással nem látható                                                                   |
| <b>T1a</b> | A resectum $\leq 5\%$                                                                                                     |
| <b>T1b</b> | A resectum $> 5\%$                                                                                                        |
| <b>T1c</b> | Tübiopsiával igazolt tumor (pl: magasabb PSA miatt)                                                                       |
| <b>T2</b>  | Tumor a prosztatára lokalizálódik                                                                                         |
| <b>T2a</b> | A tumor az egyik lebeny felét vagy kisebb területet érint                                                                 |
| <b>T2b</b> | A tumor az egyik lebeny $>$ mint a felét érint                                                                            |
| <b>T2c</b> | A tumor mindkét lebenyt érinti                                                                                            |
| <b>T3</b>  | A tumor áttöri a prosztatata capsulát                                                                                     |
| <b>T3a</b> | Extracapsularis terjedés (uni vagy-bilateralis)                                                                           |
| <b>T3b</b> | Infiltrálja a vesicula seminalis(oka)t                                                                                    |
| <b>T4</b>  | A tumor fixált és betérjed a szomszédos szervekbe: hólyagnyak, külső sphincter, rectum, m. levator és/vagy a medencefalra |
| <b>NX</b>  | Regionalis nyirokcsomók nem ítélték meg                                                                                   |
| <b>N0</b>  | Nincs regionalis nyirokcsomó-metastasis                                                                                   |
| <b>N1</b>  | Regionalis nyirokcsomó metastasis                                                                                         |
| <b>MX</b>  | Távoli áttét nem ítélték meg                                                                                              |
| <b>M0</b>  | Nincs távoli metastasis                                                                                                   |
| <b>M1</b>  | Távoli metastasis kimutatható                                                                                             |
| <b>M1a</b> | Nem regionalis nyirokcsomó                                                                                                |
| <b>M1b</b> | Csontmetastasis                                                                                                           |
| <b>M1c</b> | Más helyen előforduló metastasis csontérintettséggel vagy anélkül                                                         |

## 9.2 Gleason grading (1992)

|                 |                                                                                                                                                                                              |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grade 1</b>  | Egyszerű egyforma kerek mirigyek szorosan egymás mellett, jól elhatárolt gócot képeznek.                                                                                                     |
| <b>Grade 2</b>  | Egyszerű, kissé változatos kerek mirigyek lazábban egymás mellett, amelyeket kevés stroma választ el. Körülírt, de kevésbé jól elhatárolt gócot képeznek                                     |
| <b>Grade 3a</b> | Közepes nagyságú és változó alakú mirigyek rosszul kivehető infiltratív széllel.                                                                                                             |
| <b>Grade 3b</b> | A 3a-hoz nagyon hasonló, azonban a mirigyek nagyon kicsik, és általában nem mutatnak köteges elrendeződést.                                                                                  |
| <b>Grade 3c</b> | Papillaris és cribriform mirigyhám proliferáció, kötegekbe, összefolyó gótokba rendezve. Nincs necrosis.                                                                                     |
| <b>Grade 4a</b> | Kis-, középnagy- vagy nagy mirigyek összefolyó kötegekbe, csoportokba rendezve. Szabálytalanul infiltráló növekedés.                                                                         |
| <b>Grade 4b</b> | A 4a-hoz hasonlít, de sok nagy, világos sejtekből épül fel, amelyek "hypernephroma"-ra emlékeztetnek.                                                                                        |
| <b>Grade 5a</b> | Papillaris vagy cribriform hámstruktúra sokkal több összefolyó solid területtel, mint ami előfordul a G3c tumorokban. A solid gótokban rendszerint centrális necrosisok ("comedo carcinoma") |
| <b>Grade 5b</b> | Nyúlványos egyenetlen tumor massa, anaplasticus szerkezetű tumor. Az adenocarcinomás jelleg néhány visszamaradt mirigyrészlet vagy járat alapján ismerhető fel.                              |

### A prostatarákok tumor differenciáltsága és a Gleason grading egybevetése

| <b>Tumor differenciáltság</b>                                  | <b>Megfelelő Gleason grading</b> |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| A grading nem adható meg.                                      | Nincs                            |
| Jól differenciált, kisfokú sejttypia.                          | Grade 1-2                        |
| Közepes fokú differenciáltság és sejttypia.                    | Grade 3                          |
| Rosszul differenciált/differenciálatlan, kifejezett sejttypia. | Grade 4-5                        |

### Gleason Score

| <b>Gleason-score</b> | <b>Tumor differenciáltsága</b>                    |
|----------------------|---------------------------------------------------|
| 2-4                  | Jól differenciált tumor                           |
| 5-6                  | Közepes fokban differenciált tumor                |
| 7                    | Agresszívabb mint a közepesen differenciált tumor |
| 8-10                 | Rosszul differenciált / anaplasticus tumor        |

### **9.3 Rizikócsoporth ajánlások**

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 2008 verzió 2.

- Alacsony kockázat: T1/T2a és GS 2-6 és PSA<10
- Közepes kockázat: T2b/c vagy GS 7 vagy PSA 10 - 20
- Magas kockázat: T3a vagy GS 8-10 vagy PSA >20
- Nagyon magas kockázat: T3b/T4 vagy bármely T N+ vagy M1

## 10. Köszönetnyilvánítás

Dolgozatomban ismertetett eredményeink 4 év kutatómunkájának gyümölcse, melynek eléréséhez egy munkacsoport áldozatos munkája, sok ember együttműködése szükségeltetett. A köszönetnyilvánításban azokat az embereket, kollegákat említem meg külön kiemelve, akik a legtöbbet segítettek munkám elvégzésében:

**Prof. Dr. Repa Imre-** Kaposvári Egyetem, Egészségügyi Centrum, Centrumelnök, Kaposi Mór Oktató Kórház, Igazgató, témavezetőm, munkámhoz mind anyagi, mind szakmai, téren minden segítséget megadott.

**Prof. Dr. Bogner Péter-** Kaposvári Egyetem, Egészségügyi Centrum, Centrumelnök (2007-2009), témavezetőm, munkámban anyagi, erkölcsi, szakmai segítsége mellett tanácsaival, javaslataival támogatott.

**Dr. Hadjiev Janaki-** Kaposvári Egyetem, Egészségügyi Centrum, Onkoradiológia, Orvos igazgató, közvetlen főnököm, akinek kaposvári ittlétemet, ezt a témaválasztást, a 3D BT iránti rajongásomat köszönhetem.

**Antal Gergely és családja-** Kaposvári Egyetem, Egészségügyi Centrum, fizikus, jó barátom, kollégám, aki ennek a projektnek a második lelke, szülőatyja, motorja.

**Dr. Kovács Árpád-** Kaposvári Egyetem, Egészségügyi Centrum, egyetemi jó barátom jóban-rosszban, kollégám, aki kitartóan, állhatatosan löködött a fokozatszerzés mezsgyéjére.

**Páll János-** Kaposvári Egyetem, Egészségügyi Centrum, radiográfus, a BT team tagja, köszönet az áldozatos munkájáért.

Továbbá szeretnék köszönetet mondani Bucsek András úrnak a brachyterápiás eszközök létrehozásáért, a **Kaposvári Egyetem Egészségügyi Centrum Onkoradiológiai valamint Diagnosztikai részleg, a Kaposi Mór Oktató Kórház Urológia és Központi Anaesthesiológiai és Intenzív Betegellátó Osztály** minden dolgozójának a segítőkész munkáért és támogatásért.

Szeretnék köszönetet mondani a PTE EFK Doktori Iskolájának, **Prof. Dr. Bódis József doktori Iskolavezetőnek, Prof. Dr. Ember István programvezetőnek** valamint minden oktatónak, kollégának, akik a felkészülésemet segítették.

Végül, de nem legutolsó sorban, szeretnék **hálás köszönetet mondani feleségemnek, gyermekeimnek** a végtelen türelemért, áldozatért mellyel hozzájárultak ezen munka és dolgozat megszületéséhez.

## 11. A témához kapcsolódó tudományos közlemények

### Publikációk

#### **Open MR-guided high-dose-rate (HDR) prostate brachytherapy: feasibility and initial experiences**

Lakosi F, Antal G, Vandulek C, Kovacs A, Bajzik G, Rakasz I, Hadjiev J, Repa I, Bogner P  
Pathol Oncol Res- Under review

#### **Technical Feasibility of Transperineal MR-Guided Prostate Interventions in a Low-Field Open MRI Unit: Canine Study**

Lakosi F, Antal G, Vandulek C, Kovacs A, Garamvolgyi R, Petnehazy O, Bajzik G, Hadjiev J, Repa I, Bogner P  
Pathol Oncol Res 2009;15:315-322.

**Impact Factor: 1.26**

#### **Az MR-képalkotással vezérelt prostata-brachytherapia metodikai tervezése. Az első magyarországi tapasztalatok állatkísérletes modellen. [MRI-guided prostate brachytherapy: First Hungarian experiences based on a canine study]**

Lakosi F, Antal G, Vandulek Cs, Kotek G, Kovacs A, Garamvolgyi R, Petnehazy O, Hadjiev J, Bajzik G, Bogner P, Repa I  
Magy Rad 2007;81:224-229.

#### **MR vezérelt prostata-brachytherapia: az első hazai tapasztalat. [MR-guided prostate brachytherapy: first hungarian experience]**

Lakosi F, Antal G, Vandulek Cs, Kotek G, Kovacs A, Bajzik G, Rakasz I, Farkas J, Kisbenedek L, Kiss I, Hadjiev J, Repa I, Bogner P  
Magy Urol 2007;19:197-203.



## **Előadások**

### **MR vezérelt prostata brachytherápiás tapasztalatok**

Lakosi F., Antal G, Vandulek Cs, Toller G, Kovacs A, Hadjiev J, Repa I

Magyar Radiológus Társaság XXV. Kongresszusa (2010, Kaposvár)

### **Open MRI-Guided HDR BT for Prostate Cancer: Feasibility and Initial Experiences**

Lakosi F., Antal G, Vandulek Cs, Kovacs A, Pall J, Rakasz I, Kiss I, Hadjiev J, Repa I, Bogner P

Nucletron Users Meeting (2009, Budapest)

### **MR vezérelt HDR prosztatata-brachyterápia: első hazai tapasztalatok**

Lakosi F., Antal G, Páll J, Vandulek Cs, Kovács Á, Faour A, Hadjiev J, Rákász I, Kiss I, Repa I, Bogner P

Magyar Sugárterápiás Társaság IX. Kongresszusa (2009, Pécs)

### **MR vezérelt prostata HDR brachyterápia Kaposváron: a megvalósítás küszöbén**

Lakosi F., Antal G, Vandulek Cs, Kovács Á, Garamvölgyi R, Petneházy Ö, Hadjiev J, Bogner P, Repa I

Magyar Sugárterápiás Társaság VIII. Kongresszusa (2007, Debrecen)

### **MR vezérelt prostate brachyterápia: első magyarországi tapasztalatok állatkísérletes modellen**

Lakosi F., Antal G, Vandulek Cs, Kovács Á, Garamvölgyi R, Petneházy Ö, Hadjiev J, Bogner P, Repa I

Fiatal Sebészek és Onkológusok Kongresszusa (2007, Kecskemét)

## **Abstractok**

### **MR vezérelt prostata brachytherápiás tapasztalatok**

Lakosi F., Antal G, Vandulek Cs, Toller G, Kovacs A, Hadjiev J, Repa I

Magyar Radiológus Társaság XXV. Kongresszusa (2010, Kaposvár)

Magyar Radiológia Vol 84 (No. 2); Június 2010

**MRI Modelling of Rectal Dosimeter Probe during MRI-Guided HDR BT for prostate: Feasibility and Initial Experiences.**

Antal G, Lakosi F, Vandulek Cs, Kovacs A, Glavak Cs, Rakasz I, Kiss I, Hadjiev J, Repa I, Bogner P

Journal of Contemporary Brachytherapy Vol 1( No 3); July-September 2009

**Open MRI-Guided HDR BT for Prostate Cancer: Feasibility and Initial Experiences**

Lakosi F, Antal G, Vandulek Cs, Kovacs A, Pall J, Rakasz I, Kiss I, Hadjiev J, Repa I, Bogner P

Journal of Contemporary Brachytherapy Vol 1(No 3); July-September 2009

**MR vezérelt HDR prosztata-brachyterápia: első hazai tapasztalatok**

Lakosi F, Antal G, Vandulek Cs, Kovács Á, Garamvölgyi R, Petneházy Ö, Hadjiev J, Bogner P, Repa I

Magyar Onkológia Vol. 53. (No 2); Június 2009

**MR vezérelt prosztata-brachytherápiás kezelés in vivo rektális dozimetriája**

Antal G, Lakosi F, Vandulek Cs, Kovacs Á, Glavák Cs, Hadjiev J, Rákász I, Farkas J, Bogner P, Repa I

Magyar Onkológia Vol. 53. (No 2); Június 2009

**MR imaging-guided high-dose-rate (HDR) prostate brachytherapy in a low-field open MR unit: Feasibility and initial experiences**

Lakosi F, Antal G, Vandulek Cs, Kovacs A, Hadjiev J, Bogner P, Repa I

Radiotherapy and Oncology Vol. 88; Suppl 2. September 2008

**Impact Factor: 3.99**

**MR-guided prostate brachytherapy in a low-field open MR system: canine and in vitro dosimetry study**

Antal G, Lakosi F, Vandulek Cs, Garamvolgyi R, Petnehazy O, Kovacs A, Hadjiev J, Bogner P, Repa I

European Journal of Cancer EJC suppl Vol. 5. (No 4.); September 2007.

**Impact Factor: 4.454**

**Teshnical feasibility of transperineal MR-guided prostate interventions in a low field  
open MR syste: canine study**

Lakosi F, Antal G, Vandulek Cs, Garamvolgyi R, Petnehazy O, Kovacs A, Hadjiev J, Bogner  
P, Repa I

Radiotherapy and Oncology Vol. 83; Suppl 1 May 2007.

**Impact Factor: 4.074**