

# A nem kissejtes tüdőrák sugárterápiájának irányelvei\*

Ésik Olga<sup>1,2</sup>, Horváth Ákos<sup>3</sup>, Bajcsay András<sup>2</sup>, Hideghéty Katalin<sup>4,5</sup>, Agócs László<sup>6</sup>,  
Pikó Béla<sup>7</sup>, Lengyel Zsolt<sup>8</sup>, Petrányi Ágota<sup>2</sup>, Pisch Julianna<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi Kar, Sugárterápiás Tanszék, Budapest;

<sup>2</sup>Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Osztály, Budapest; <sup>3</sup>Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Sugárterápiás Tanszék, Debrecen; <sup>4</sup>Universitätsklinikum Essen, Strahlenklinik, Essen, Németország; <sup>5</sup>Kaposvári Egyetem, Diagnosztikai és Onkoradiológiai Központ, Kaposvár; <sup>6</sup>Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet, Mellkassebészeti Osztály, Budapest; <sup>7</sup>Békés Megyei Képviselőtestület Pándy Kálmán Kórháza, Klinikai Onkológiai és Sugárterápiás Osztály, Gyula; <sup>8</sup>Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, PET Centrum, Debrecen; <sup>9</sup>Beth Israel Medical Center, Department of Radiation Oncology, New York, USA

Az elmúlt évtizedek adatai szerint hazánkban a tüdőrákos betegek hosszú távú túlélési esélyei mintegy 10%-kal rosszabbak, mint a legfejlettebb országokban (az 5-éves átlagos túlélési valószínűség ma Magyarországon 5%, az USA-ban pedig 15%). Ez készítette a szerzőket arra, hogy a nemzetközi ajánlások és saját tapasztalataik alapján a szakterület hazai művelői számára összefoglalják a nem kissejtes tüdőrák egyik meghatározó kezelési modalitásának, a sugárterápiának a legfontosabb irányelveit. A dokumentum elkészítésében 6 sugárterápiás centrum (Országos Onkológiai Intézet/Semmelweis Egyetem; Beth Israel Medical Center, New York; Kaposvári Egyetem; Esseni Egyetem; Debreceni Egyetem, valamint a Gyulai Megyei Kórház) munkatársai vettek részt. Az ajánlás kialakítását a sugárterápiával szoros interdiszciplináris kapcsolatban álló sebészet és képalkotó diagnosztika képviselői is segítették. A közleményben a szerzők először a sugárterápiával közvetlenül összefüggő ismereteket és prognosztikai faktorokat taglalják, majd kritikai elemzés alá vetik a korábbi évtizedek hazai gyakorlatát. A nem kissejtes tüdőrák jelenlegi kezelési elveit a posztoperatív sugárkezelés, a marginálisan reszekálabilis daganatok, valamint az inoperábilis daganatok agresszív, illetve nem agresszív kezelésének szempontjából ismertetik. Részletesen foglalkoznak a külső besugárzás és a brachyterápia technikájával, valamint a besugárzás hatására a normális szövetekben kialakuló korai és késői reakciókkal. A szerzőknek meggyőződése, hogy az elkészült dokumentum az elkövetkező évtizedben elősegítheti a hazai tüdőrákos betegek túlélési mutatóinak javulását. *Magyar Onkológia*, 46:51–85, 2002.

The long-term survival probability for Hungarian lung cancer patients is 10% worse than the best results published in the most highly developed countries (the mean 5-year survival probability in Hungary is 5%, in contrast with the 15% survival probability in the USA). On the basis of the international recommendations and personal experience, an attempt was made to formulate the guidelines for radiotherapy as one of the fundamental non-small cell lung cancer (NSCLC) treatment modalities for national use. An expert panel was set up comprising physicians from 6 radiotherapeutic centers (the National Institute of Oncology/Semmelweis University, Budapest; the Beth Israel Medical Center, New York; the University of Kaposvár; the University of Essen; the University of Debrecen; and the County Hospital of Gyula). Experts in two important medical fields closely related to radiotherapy (surgery and diagnostic imaging) were also engaged in the elaboration of the manuscript. Discussion of the most important principles of the radiotherapy and an overview of the prognostic factors was followed by a critical analysis of the protocols applied in the radiotherapy of Hungarian NSCLC patients during recent decades. The new guidelines suggested for the radiotherapy of NSCLC are presented separately for the postoperative period, marginally resectable tumors, and the aggressive or non-aggressive radiotherapy of inoperable tumors. Detailed accounts are given of the techniques of external irradiation and brachytherapy, and of the acute and late radiation-induced damage of normal tissues. The authors believe that this document may be instrumental in improving the survival index of Hungarian NSCLC patients in the near future. *Ésik O, Horváth Á, Bajcsay A, Hideghéty K, Agócs L, Pikó B, Lengyel Z, Petrányi Á, Pisch J. Principles of radiotherapy of non-small cell lung cancer. Hungarian Oncology 46:51–85, 2002*

Közlésre érkezett: 2002. január 15. Elfogadva: 2002. március 20.

Levelezési cím: dr. Ésik Olga, Semmelweis Egyetem és Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Osztály, 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9. Tel: 224-8689, Fax: 224-8620, E-mail: esik@oncol.hu

A kéziratban szereplő ajánlások és irányelvek összeállítása a vezető szaklapokban publikált, lektorált közlemények alapján történt. A szerzők nem vállalhatnak felelősséget a betegeknek az ismertett elvek szerinti kezelése során bekövetkező sikertelenségért vagy mellékhatásokért. Az individuális esetek sugárterápiájának meghatározása és elvégzése minden esetben a kezelőorvos kompetenciája és felelőssége.

\*A tanulmány az OTKA T 25827 támogatásával készült.

## 1. A SUGÁRKEZELÉssel SZOROSAN ÖSSZEFÜGGŐ ISMERETEK, PROGNOZTIKAI FAKTOROK

*A nem kissejtes tüdőrák primer, nem sebészi kezelésének elvei*

A nem kissejtes tüdőrák (non-small cell lung cancer = NSCLC) primer, nem sebészi kezelésének jelenleg használatos két legfontosabb formája a sugár- és a kemoterápia. A beteggel kapcsolatos terápiás döntéshez bizonyos információk elengedhetetlenül szükségesek; ezek a daganat anatómiai kiterjedése (TNM) és szövettani típusa, a beteg életkora, általános állapota, esetleges kísérőbetegségei, valamint a tüdőfunkció legfontosabb jellemzői (FEV1 = 1 másodpercre eső forszírozott expirációs volumen és a CO-diffúziós kapacitás). Ha történt sebészi beavatkozás, akkor az arra vonatkozó adatok is nélkülözhetetlenné válnak, így a műtét részletes leírására, a pT/pN-érték (utóbbihoz kapcsolódóan az érintett nyirokcsomók száma és elhelyezkedése, valamint a nyirokcsomók állapota), a pleurális mosófolyadék lelete, a részletes szövettani leírás (benne a vénás és nyirokérinvázióval kapcsolatos állásfoglalás), és végezetül a reszekció kurativitása.

A kemoterápia a sugárkezeléshez konkurrens/szimultán és/vagy szekvenciális módon kapcsolódhat. A konkurrens/szimultán radiokemoterápia többnyire valamivel jobb lokális/regionális kontrollt és hosszabb túlélést eredményez. E kezelési forma további előnye a szekvenciális alkalmazással szemben az, hogy nem jelent idővesztést, ugyanakkor azonban toxikusabb. A konkurrens/szimultán radiokemoterápiát Magyarországon rendszerint csak jó általános állapotú beteg kezelésére alkalmazzák. Ennek az az oka, hogy a

rossz általános állapotú beteg drága szupportív ellátási igénye állandó finanszírozási kockázatot jelent a kóresetek egységes, homogén betegségecsoport (HBCS) szerinti térítési elvei miatt (a radiokemoterápia 951A kódszámú, 2,43915 HBCS összegéből a nem várt mellékhatások az OEP-térítést meghaladó hányadot vihetnek el).

A sugárterápia csak az alkalmazás helyén fejti ki hatását, ezért tervezéséhez és adekvát kivitelezéséhez elengedhetetlen a besugárzandó tumor-szövettel és a környezetével kapcsolatos anatómiai/patológiai és élettani/kóréletti adatok ismerete. A tumoros folyamat kiterjedésének meghatározása a képalkotó eljárások, a bronchoscoopia és mediastinoscopia segítségével lehetséges (utóbbi a regionális nyirokcsomókból történő mintavétel egészíti ki). A kivizsgálás során a primer és áttétes léziókat egyaránt értékelni kell, melyhez általában a mérhető góccok legnagyobb kiterjedését és az arra merőleges értéket adják meg cm-ben. Az említett szabály alól kivételt jelentenek a nyirokcsomók, melyek képalkotó diagnosztikája során a rövid átmérő nagysága segít az áttétképződés valószínűségének kimondásában (1 cm-t meghaladó érték metastasis lehetőségét veti fel).

A fejezet következőkben szereplő megállapításait a TNM-rendszer (85) és a The Japan Lung Cancer Society kiadványa (89) alapján állítottuk össze.

### 1.2. A tüdőrák stagingje

#### 1.2.1. Elhelyezkedés

Anatómiai elhelyezkedése alapján minden elsődleges daganat lebeny és segment szinten lokalizálható (1. táblázat). Ha a tumor több segmentet

#### Rövidítések jegyzéke

1D	= egydimenziós	N	= node (nyirokcsomó)
2D	= kétdimenziós	NC	= no change (változatlan állapot)
3D	= háromdimenziós	NSCLC	= non-small cell lung cancer (nem kissejtes tüdőrák)
FDG	= <sup>18</sup> F-fluorodeoxy-glukóz	OAR	= organ at risk (kritikus szerv)
a.	= arteria	OEP	= Országos Egészségbiztosítási Pénztár
ABS	= American Brachytherapy Society	p	= patológiai
ACR	= American College of Radiology	p.-a.	= postero-anterior
a.-p.	= antero-posterior	PD	= progressive disease (progresszív betegség)
AUC	= area under the curve	PEG	= percutan endoscopos gastrostoma
BED	= biologically effective dose (effektív biológiai dózis)	PET	= pozitronemissziós tomográfia
boost-dózis	= kiegészítő dózis	PR	= partial remission (parciális remisszió)
BTV	= biological target volume (biológiai céltérfogat)	PTV	= planning target volume (tervezési céltérfogat)
CHART	= continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy	RBE	= relative biological effectiveness (relatív biológiai hatékonyság)
CNS	= central nervous system	RECIST	= Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
CO	= szénmonoxid	RLA	= retroperitonealis lymphadenectomia
CR	= complete remission (komplett remisszió)	RTOG	= Radiation Therapy Oncology Group
CT	= computer tomograph	S	= segment
CTC	= Common Toxicity Criteria (a kezelési mellékhatások közös értékelése)	SD	= stable disease (stabil betegség)
CTV	= clinical target volume (klinikai céltérfogat)	SPECT	= single photon emission computer tomograph
down-staging	= kezelés/kivizsgálás eredményeként a daganat alacsonyabb stádiumba sorolása	szekvenciális	= egymást követően alkalmazott (kezelési formák)
ECOG	= Eastern Cooperative Oncology Group	T	= tumor
FEV1	= 1 másodpercre eső forszírozott expirációs volumen	tbc	= tuberculosis
GTV	= gross tumor volume (makroszkóposan azonosítható tumortömeg)	TD	= tolerance dose (toleranciadózis)
HBCS	= homogén betegségecsoport	TD <sub>5/5</sub>	= 5 év alatt 5% komplikációt előidéző dózis
HDR	= high dose rate	TD <sub>50/5</sub>	= 5 év alatt 50% komplikációt előidéző dózis
konkurrens	= egyidőben alkalmazott (kezelési formák)	Tis	= tumor in situ
LDR	= low dose rate	TNM	= Tumor - Node - Metastasis
MRI	= magnetic resonance imaging	UH	= ultrahang
MRS	= magnetic resonance spectroscopy	up-staging	= kezelés/kivizsgálás eredményeként a daganat magasabb stádiumba sorolása
n.	= nervus	v.	= vena
		VCS	= vena cava superior
		WHO	= World Health Organization

is érint, akkor mindegyik segment érintettségét megadják, és a felsorolásban a daganatos nagyobb mértékben infiltrált segment kerül a sorrendben első helyre.

### 1.2.2. A daganatnagyság meghatározása

A tumor legnagyobb kiterjedését cm-ben kell megadni, semmiféle más módszer vagy hasonlat nem fogadható el. A klinikai gyakorlatban a nagyobb tumortömege gyakran alkalmazzák a bulky elnevezést, anélkül hogy ennek pontos mérethatára definiálva lenne (szemben pl. a malignus lymphomáknál megszokott gyakorlattal).

### 1.2.3. T/pT-kategóriák

Általános elvként fogalmazható meg az, hogy a környezet daganatos inváziójára utaló járulékos jel esetén az eredetileg meghatározott T/pT-érték magasabb kategóriába sorolása (up-staging) szükséges. Az egyes T/pT-kategóriákat a 2. táblázatban foglaltuk össze.

1. táblázat. A tüdő lebenyei és segmentjei

Jobb felső lebeny		Bal felső lebeny	
S1	apicalis	S1-2	apicalis-posterior
S2	posterior		
S3	anterior	S3	anterior
Jobb középső lebeny			
S4	lateralis	S4	superior (lingula)
S5	medialis	S5	inferior (lingula)
Jobb alsó lebeny		Bal alsó lebeny	
S6	superior	S6	superior
S7	medialis-basalis		
S8	anterior-basalis	S8	anterior-basalis
S9	lateralis-basalis	S9	lateralis-basalis
S10	posterior-basalis	S10	posterior-basalis

2. táblázat. A primer tüdőrák osztályozása

TX	Nem ítéhető meg a megfelelő vizsgálatok hiánya miatt, vagy a primer daganat meglete csupán a köpetben vagy bronchialis mosófolyadékban levő daganatsejtek alapján bizonyított (de képalkotó eljárásokkal vagy bronchoscopiával nem)		
T0	Nincs kimutatható tumor képalkotó/patológiai vizsgálatokkal		
Tis/pTis	In situ carcinoma A TX-0-Tis kategóriákra klinikailag a következők jellemzők (84): – rendszerint laphámcarcinomák – nem kísérik kedvezőtlen kórjóslatra utaló, általános tünetek – korai állapotban, véletlenül derülnek ki – gyakoriak a szinkron tüdőrákok – a metakron tüdőrákok incidenciája évi 5%		
T1/pT1	A primer daganat legnagyobb kiterjedése 3 cm vagy annál kisebb, teljes egészében tüdőállomány vagy visceralis/pulmonalis pleura veszi körül, bronchoscopiával bizonyítható, hogy a főbronchusok nem érintettek (a folyamat a főbronchusoktól distalisabban helyezkedik el). A P0/p0- és P1/p1-kategóriák (lásd később) a T1-be tartoznak. T1 az a szokatlan, bármekkora méretű tüdő tumor is, melynek invazív komponense kizárólag a bronchialis falra lokalizálódik, de proximálisan nagyon hosszan terjed, és akár a főbronchust is infiltrálhatja.	T4/pT4	Bármekkora daganat, mely direkt módon beszűri a következő képletek valamelyikét: mediastinum, szív, nyagerek (pl. vena cava superior=VCS syndroma), trachea (kompresszió), oesophagus (kompresszió), csigolyatest, bordák, carina, n. recurrens (hangszalagbénulás). A sulcus superior tumor az említettekén kívül a v. és a. subclaviát, a plexus brachialis és az alsó nyaki vegetatív dűcot, azaz a ganglion stellatumot (Horner syndroma: azonos oldali miozis, ptosis, enophthalmus ± anhydrosis) is infiltrálhatja. A nagyerek csoportjába a következő képletek tartoznak: aorta, VCS, vena cava inferior, a fő pulmonalis arteria, valamint az intrapericardialisan futó jobb és bal pulmonalis arteria, illetve a superior és inferior jobb és bal oldali pulmonalis vena. A primer daganattal azonos lebenyben levő intrapulmonalis áttét T4-et (up-staging) jelent (PM1-nek felel meg – lásd később). A bronchusokban növekvő, polypoid-típusú daganat az elhelyezkedése alapján T3-nak vagy T4-nek minősül. Malignus pleuralis folyadékgyülem okozó tumor (a pozitív citológia elvárás a kórismérés során, de önmagában nem elégséges a T4-kategória kimondásához, mert ehhez további jelek meglete is szükséges). Tüdőrákoknál a mellkasi folyadékgyülem általában daganatos eredetű, ritkán azonban előfordul, hogy az oka nem malignus. Ez utóbbira ismételt negatív citológiai lelet, nagy kiterjedésű daganat által előidézett nyomási tünetek, nem véres és nem exsudatum jellegű folyadékgyülem mellett lehet gondolni. Nem malignus folyadékgyülem esetén a T1-3 nagyság szerint osztályozzák a primer daganatot (és figyelmen kívül hagyják a folyadékgyülem jelenlétét). A pericardialis folyadékgyülem megítélésére ugyanazok a szempontok érvényesek, mint a pleuralis folyadékgyülem értékelésére. A primer daganattól jól elkülönülő, azonos oldali parietalis vagy visceralis/pulmonalis pleurán levő daganatos góc (up-staging). Disszemináció a parietalis vagy a visceralis/pulmonalis pleurán.
T2/pT2	Az alábbiakban felsorolt bármely jellegzetesség meglete (bármekkora nagyságú vagy kiterjedésű daganat esetén): – 3 cm feletti legnagyobb kiterjedés – a főbronchus a carinától 2 cm-re vagy annál distalisabban infiltrált – a visceralis/pulmonalis pleura infiltrált – atelectasia vagy posztobstruktív pneumonitis, mely ráterjed a hilaris régióra, de nem érinti az egész tüdőt (ha az atelectasiával járó esetet nem lehet pontosan besorolni, akkor a stádiummeghatározás bizonytalan) – T1 + P2/p2 (lásd később) együttesen T2-t jelent (up-staging)		
T3/pT3	Bármekkora daganat, mely direkt módon infiltrálja a következő képletek valamelyikét: mellkasfal (a sulcus superior daganatok = Pancoast-tumorkok legkisebb kiterjedése T3), rekeszizom, mediastinalis pleura, parietalis pericardium, n. phrenicus, és minden P3/p3 (lásd később) eset (up-staging). Minden olyan főbronchus-daganat, mely a carinát 2 cm-nél jobban megközelíti, de a carinát még nem éri el (kivétel jel-		

### 1.2.4. Lokális daganatos invázió

A lokális daganatos invázió jellegzetességeit a 3–5. táblázatban adtuk meg, melyek magukban foglalják a pleuralis érintettség, a pleurán történő disszemináció, illetve a következményes folyadék képződés leírását.

3. táblázat. A pleuralis érintettség osztályozása

Klinikai érintettség	
P0	nem érintett a visceralis/pulmonalis pleura
P1	a daganatos invázió gyanítható, de az nem terjed túl a visceralis/pulmonalis pleurán
P2	a daganat egyértelműen túlterjed a visceralis/pulmonalis pleurán
P3	daganatosan érintettek a mellkasfal, a rekeszizom és a mediastinum képletei vagy a szomszédos lebenyek (ha a műtéti jegyzőkönyv szerint a pleurán behúzottság látszik, akkor a tapasztalat szerint még negatív szövettani lelet mellett is P3-as a status) Megjegyzés: ha anatómiai variációként két lebeny összeső (ún. inkomplett lebenyformáció jön létre, pl. jobb oldalon a középső lebeny összeső a jobb felső lebennyel), akkor a szomszédos lebenyeknek az interlobaris határvonal környezetében levő tumoros inváziója P0-nak felel meg (és nem P3-nak).
Patológiai érintettség	
p0	nem érintett a visceralis/pulmonalis pleura
p1	a daganatos invázió csak a visceralis/pulmonalis pleurára lokalizálódik
p2	a daganat egyértelműen látszik a visceralis/pulmonalis pleura felületén
p3	daganatosan érintettek a mellkasfal, a rekeszizom, a mediastinum képletei vagy a szomszédos lebenyek (ha a műtéti jegyzőkönyv szerint a pleurán behúzottság látszik, akkor a tapasztalat szerint még negatív szövettani lelet mellett is p3-as a status)

4. táblázat. A pleuralis disszemináció osztályozása

D0	Nincs pleuralis disszemináció
D1	Minimális mennyiségű pleuralis disszemináció
D2	Kiterjedt pleuralis disszemináció

5. táblázat. A pleuralis exsudatum osztályozása

E0	Nincs pleuralis folyadékgyülem
E1	A pleuralis folyadékgyülem <300 ml
E2	A pleuralis folyadékgyülem ≥300 ml
Megjegyzés: a pleuralis üreg tartalma lehet	
Es	serosus
Eh	haemorrhagiás
Ep	purulens
Epn	pneumothorax
A folyadékgyülem citológiai leletét zárójelben a következő módon jelölik: pozitív (+), negatív (-), illetve nem történt mintavétel (non). A pleuralis mosófolyadék citológiai vizsgálata mindig hozzátartozik az adekvát módon végrehajtott műtéthez.	

### 1.2.5. Regionális nyirokcsomóáttétek

#### 1.2.5.1. A mellkas nyirokcsomócsoportjai

A mellkas nyirokcsomó-állomásai (1. ábra) jobb és bal oldaliak lehetnek (kivételt képeznek az #5,6 csoportok, melyek mindig bal oldaliak). A középvonalban elhelyezkedő nyirokcsomókat jelenleg azonos oldaliaknak tekintik. Az alábbiakban a nyirokcsomócsoportok TNM-rendszerben (85), illetve Japánban (89) használatos elnevezéseit adjuk meg. Az egyes nyirokcsomóállomások igen eltérő számú nyirokcsomót foglalnak magukban, így pl. a pulmonalis ligamentum (#9) nyirokcsomóinak száma kevés (mindössze 2–3), míg a #4 tracheobronchialis (alsó paratrachealis) nyirokcsomóállomáson ennél lényegesen több (akár 4–10) nyirokcsomó is lehet. Az N2-nyirokcsomók a mediastinalis pleura lemezei között helyezkednek el, s közülük a #7-esnek központi szerepe van a lateralizált daganatok áttétképzésének jobb és a bal oldali keresztveződésében. A 6. táblázatban a TNM/pTNM-rendszer mellkasi nyirokcsomó-besorolását foglaljuk össze (85).

#### 1.2.5.2. A különböző lokalizációjú tüdőrákok nyirokterjedése

A tüdőrákok nyirokcsomóáttétei leggyakrabban a felső mediastinum középső és hátsó részében helyezkednek el. A tüdőrák jellemzően egymás után betegíti meg az egyes nyirokcsomó-állomásokat, így az alsó mediastinum, és azon belül a #9 nyirokcsomó-állomás érintettsége különösen rossz prog-

6. táblázat. A TNM/pTNM-rendszer mellkasi nyirokcsomó-besorolása

NX	nem ítéhető meg a megfelelő vizsgálatok hiánya miatt
N0	nem mutatható ki regionális nyirokcsomóáttét képalkotó/patológiai vizsgálatokkal
N1	regionális nyirokcsomóáttét mutatható ki az 1. nyirokcsomócsoportban
N1a	áttét mutatható ki az 1a. nyirokcsomócsoportban
N1b	áttét mutatható ki az 1b. nyirokcsomócsoportban
N2	regionális nyirokcsomóáttét mutatható ki a 2. nyirokcsomócsoportban
N3	regionális nyirokcsomóáttét mutatható ki a 3. nyirokcsomócsoportban
N3a	áttét mutatható ki az ellenoldali mediastinalis nyirokcsomókban
N3b	áttét mutatható ki az ellenoldali hilusi nyirokcsomókban
N3g	áttét mutatható ki a supraclavicularis nyirokcsomókban (nem számít távoli áttétnek)
Megjegyzés: Az N1 és az N3 alcsoportjainak használata egyelőre opcionális.	

nózisra utal. A nyirokcsomóáttétek szekvenciális kialakulása mellett hangsúlyozni szükséges, hogy ugrások (skips) gyakran és bárhol előfordulhatnak. Így pl. a hilaris nyirokcsomók negativitása esetén a mediastinum „skip” révén mintegy 20%-ban tumorosan érintett lehet (esetleg csak mikroszkopikus méretű) nyirokcsomóáttétek formájában (41).

A 7. táblázatban és  $^{18}\text{F}$ -fluorodezoxi-glükóz (FDG) PET-vizsgálatok segítségével a 2–10. ábrán összefoglaljuk, hogy a primer daganat elhelyezkedése szerint többnyire milyen sorrendben következik be a nyirokcsomóáttétek képződése. A nyirokterjedés legfontosabb, említést érdemlő jellegzetessége az, hogy a bal oldali tüdőrákok kereszttezett (cross-over) keringés révén viszonylag korán adnak áttétet a jobb oldali nyirokcsomócsoporthoz (pl. a jobb supraclaviumban levő, laphámcarcinoma szövettanú nyirokcsomóáttét occult primer tumora gyakran a bal tüdőfélben helyezkedik el). Ennek az a magyarázata, hogy a tüdőt ellátó nyirokereket kevés kivételtől eltekintve a jobb oldali jugularis nyiroktelepből alakulnak ki (32, 43, 77). Kivételt csak a bal felső tüdőlebeny csúcsi területei, illetve a tüdőbázisok jelentenek, melyek a bal oldali jugularis, illetve a retroperitonealis nyiroktelepből fejlődnek (32, 43, 77).

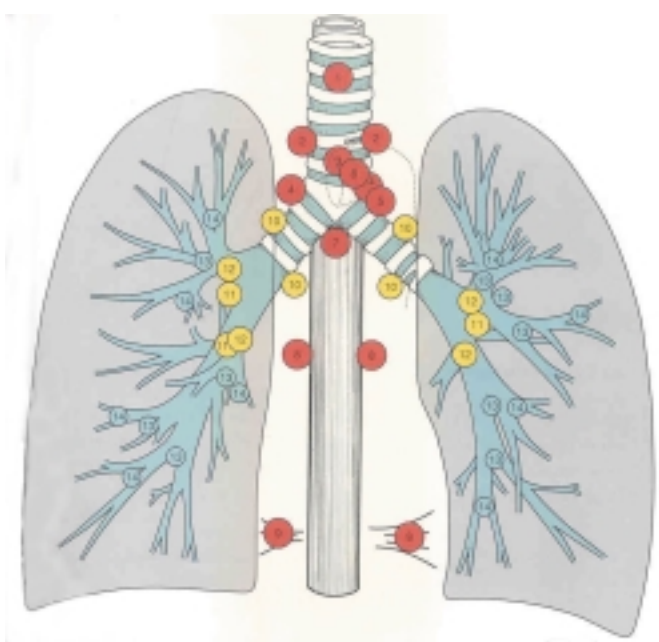
Fontos tudni, hogy előrehaladott daganatok mellett, valamint műtéti beavatkozások és a kezelések hatására megváltozhat a nyirokterjedés. Ezzel magyarázható, hogy a kórlefolys későbbi szakaszában gyakran atipikus lokalizációjú nyirokcsomóáttétekkel találkozunk, melyek egy része az élettani irányú nyirokáramláshoz képest retrográd úton (visszafolyás = backflow révén) alakul ki (11. ábra).

### 1.2.6. Intrapulmonalis és távoli áttétek

Az intrapulmonalis és távoli áttétek osztályozását a 8–9. táblázatban adjuk meg. Az intrapulmonalis áttétek az egyébként nem túl ritka második primer tüdőráktól való elkülönítése gyakran okoz problémát (sokszor csak szövettani mintavétel

7. táblázat. A tüdőrákok mellkasi nyirokterjedésének szokásos útvonala

1. ábra. A mellkas nyirokcsomó-állomásai. A szürke körök az intrapulmonalis, a sárga körök a hilusi, a piros körök a mediastinalis nyirokcsomókat jelölik. Az ábrán nem megjelenő #3a nyirokcsomó-állomás a trachea előtt, a #3p nyirokcsomó-csoport a trachea mögött helyezkedik el. (The Japan Lung Cancer Society: „Classification of Lung Cancer”, Figure 3a, a Kanehara and Co. Ltd, Tokyo engedélyével, 2002)



A nyirokcsomó-állomás sorszáma/levezése	Japán	TNM klasszifikáció
#14 Subsegmentalis	Intrapulmonalis	
#13 Segmentalis		1a csoport
#12 Lobaris	Hilaris	N1
#11 Interlobaris		
#10 Hilaris (főbronchus)	1b csoport	
#1 Felső (legfelső) mediastinalis	Mediastinalis	2a csoport
#2 Felső paratrachealis		
#3 Praetrachealis		
#3a Elülső mediastinalis		
#3p Retrotrachealis		
#4 Tracheobronchialis (alsó paratrachealis)		N2
#5 Subaorticus vagy Botallo (aortopulmonalis ablak)		
#6 Paraaorticus (áscendáló aorta vagy phrenicus)		
#7 Subcarinalis		
#3a Elülső-(felső) mediastinalis (praevascularis)	Mediastinalis	2b csoport
#3p Hátsó-(felső) mediastinalis (retrotrachealis mediastinalis)		
#8 Paraoesophagealis (carina alatt)		
#9 Pulmonalis ligamentum (carina alatt)		
3a Ellenoldali mediastinalis nyirokcsomók		N3
3b Ellenoldali hilusi nyirokcsomók		
3g Supraclavicularis nyirokcsomók (bármelyik oldalon)		

#### Jobb felső és jobb középső lebeny (2–3–4. ábra)

- ↓ jobb hilus
- ↓ jobb oldali mediastinum (#1,2,3,4,7)
  - ↓ vagy a jobb supraclaviium (3γ)
  - vagy az elülső, hátsó és alsó mediastinum (#3a,3p,8,9)
  - vagy a bal oldali mediastinum (3γ)

#### Jobb alsó lebeny (5. ábra)

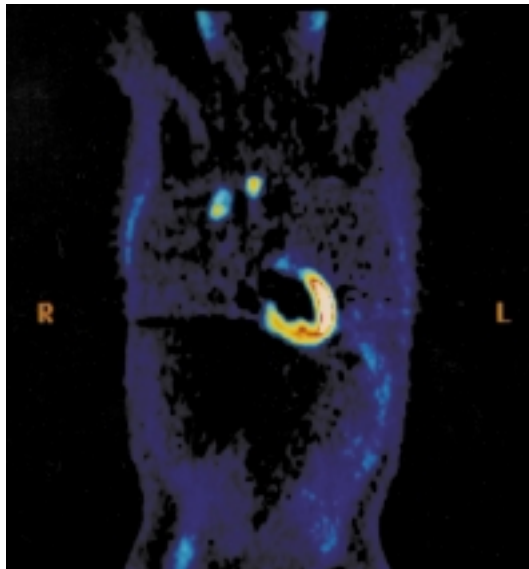
- ↓ jobb hilus
- ↓ vagy a subcarinalis régió (#7)
  - vagy az alsó mediastinalis nyirokcsomók (#8,9)
    - ↓ jobb oldali mediastinum (#1,2,3,4)
      - ↓ vagy a jobb oldali supraclaviium (3γ)
      - vagy az elülső és hátsó mediastinum (#3a,3p)
      - vagy a bal oldali mediastinum (3γ)

#### Bal felső lebeny (6–7–8. ábra)

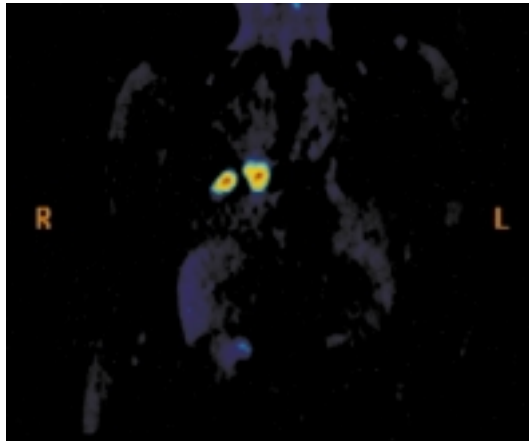
- ↓ bal hilus
- ↓ vagy a bal oldali mediastinum (#1,2,3,4,5,6,7)
  - vagy a bal supraclaviium (3γ)
  - vagy az elülső, hátsó és az alsó mediastinum (#3a,3p,8,9)
- ↓ vagy a jobb mediastinum (#1,2,3,4,7)
  - vagy a jobb supraclaviium (3γ)
  - vagy az elülső, hátsó és az alsó mediastinum (#3a,3p,8,9)

#### Bal alsó lebeny (9–10. ábra)

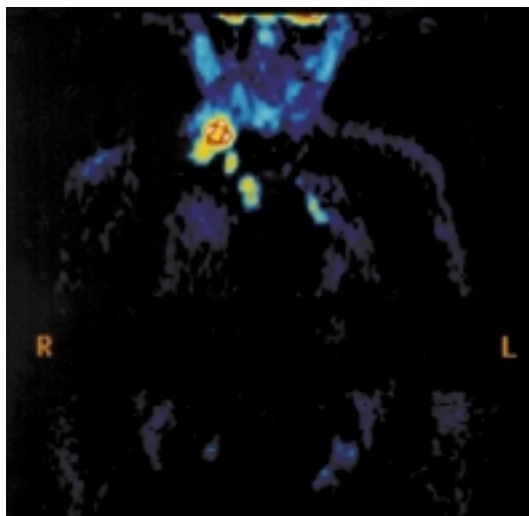
- ↓ bal hilus
- ↓ vagy a subcarinalis régió (#7)
  - vagy az alsó mediastinalis nyirokcsomók (#8,9)
    - ↓ vagy a bal oldali mediastinum (#1,2,3,4,5,6,7)
      - vagy a bal supraclaviium (3γ)
      - vagy az elülső, hátsó és az alsó mediastinum (#3a,3p,8,9)
  - ↓ vagy a jobb mediastinum (#1,2,3,4,7)
    - vagy a jobb supraclaviium (3γ)
    - vagy az elülső, hátsó és az alsó mediastinum (#3a,3p,8,9)



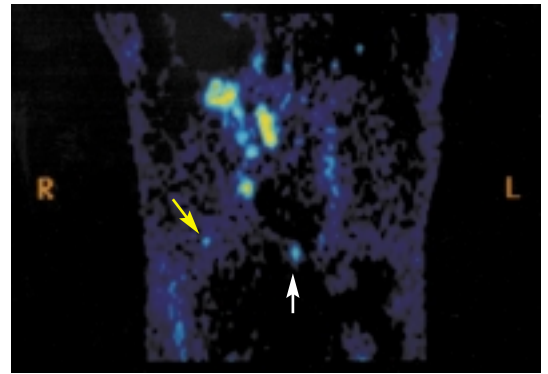
2. ábra. A jobb felső lebenyben elhelyezkedő adenocarcinoma a jobb mediastinumba adott áttétet a jobb hilus kihagyásával (skip). A szívizom intenzíven kirajzolódik. FDG PET-kép.



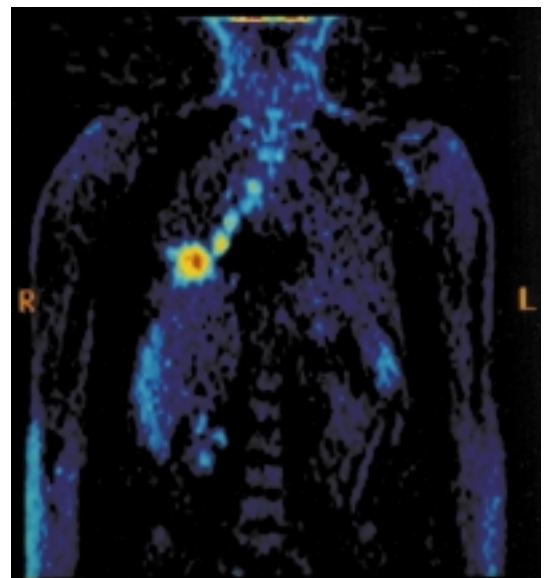
4. ábra. A jobb középső lebenyben elhelyezkedő laphámcarcinoma a jobb hilusba adott nyirokcsomóáttétet. FDG PET-kép.



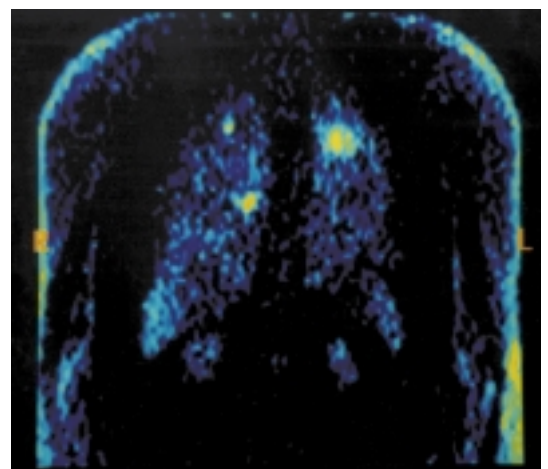
6. ábra. A bal főhörgőben elhelyezkedő laphámcarcinoma a jobb mediastinumba és a jobb supraclaviumba adott nyirokcsomóáttétet (bal-jobb crossover). FDG PET-kép.



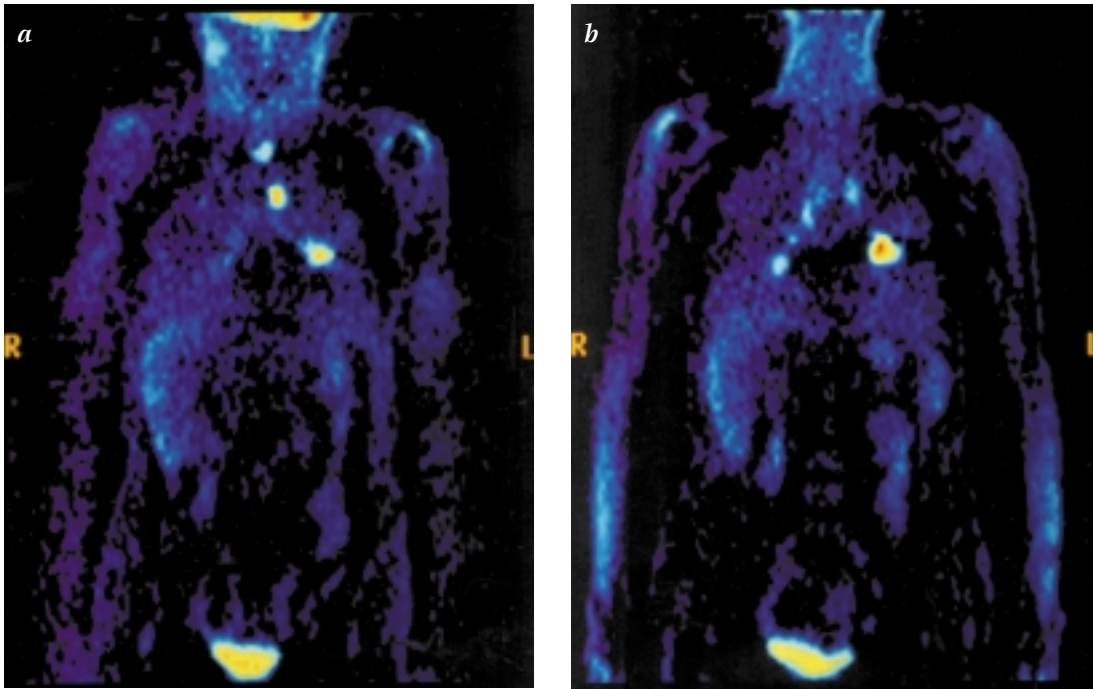
3. ábra. A jobb felső lebenyben levő tüdő tumor (pontos szövettana hatszori sikertelen mintavétel után sem ismert) a jobb hilusba, a jobb felső és alsó mediastinumba, valamint a hasi paraaortális nyirokcsomókba (fehér nyíl) adott áttétet. Emellett egy solitaer áttét (sárga nyíl) is látható a májban. FDG PET-kép.



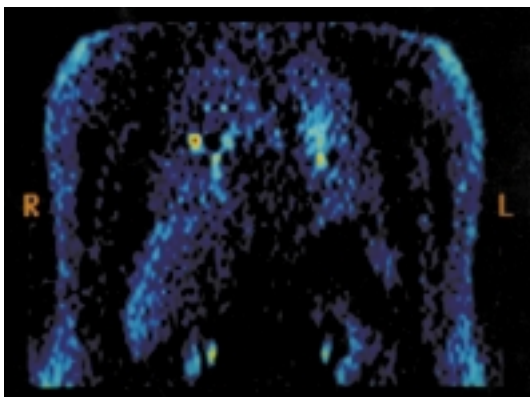
5. ábra. A jobb alsó lebenyben levő laphámcarcinoma a jobb hilusba és a jobb mediastinumba adott nyirokcsomóáttétet. FDG PET-kép.



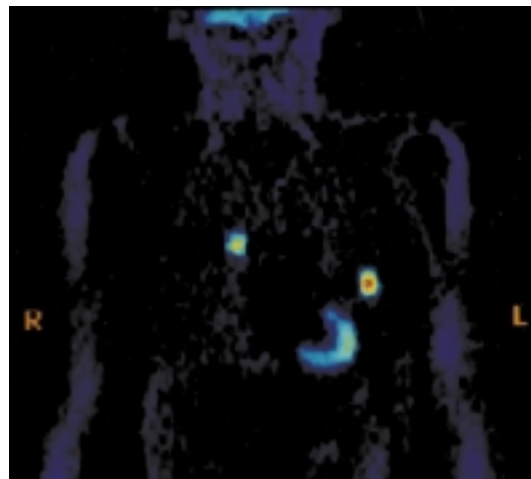
7. ábra. A bal felső lebeny (S1-2) adenocarcinómája ellenoldali hilusi nyirokcsomó és ellenoldali felső lebenyi intrapulmonalis áttétet adott (bal-jobb crossover). FDG PET-kép.



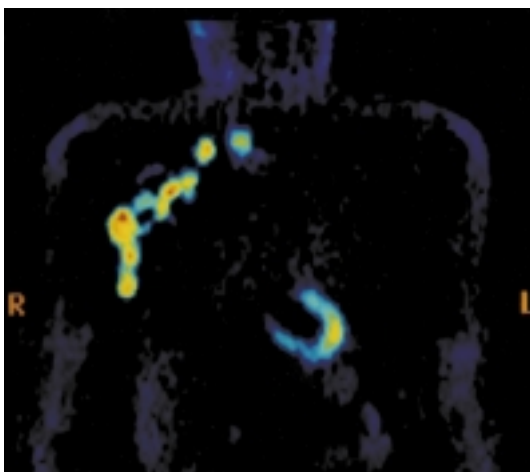
8. ábra. A bal lingula adenocarcinómája a bal oldali mediastinumba és a legfelső mediastinalis nyirokcsomóba (a), valamint a mediastinum mindkét oldalára és a jobb hilusba (b) adott nyirokcsomóáttétet (bal-jobb crossover). FDG PET-kép.



9. ábra. A bal alsó lebenyi (S6) tüdő tumor (mintavétel: malignus tumor) mindkét hilusba nyirokcsomóáttéteket adott, és jobb oldali intrapulmonalis metastasis is kialakult. FDG PET-kép.



10. ábra. A bal alsó lebenyben levő adenocarcinoma a jobb mediastinumba adott nyirokcsomóáttétet (bal-jobb crossover). A szívizom kirajzolódik. FDG PET-kép.



11. ábra. A jobb felső lebenyben elhelyezkedő, nem kissejtes tüdőrák (kevert sejtű) jobb supraclavicularis nyirokcsomóáttétet okozott. A neoadjuváns kemo- és sugárkezelést követően tüdőreszekció történt. A kórlefolyás során a reziduális jobb supraclavicularis nyirokcsomóáttét retrográd úton a jobb deltoideopectoralis és jobb axillaris régió felé terjedt tovább. A szív intenzíven kirajzolódik. (A képen jól látható, hogy a supraclavicularis nyirokcsomóáttétek általában mediálisan, s legelőször a scalenusokban jelennek meg.) FDG PET-kép.

alapján lehetne a kérdést eldönteni, erre azonban csak ritkán kerül sor). A kezeletlen NSCLC leggyakoribb extrathoracalis áttétei a mellékvesében, a májban, a csontokban/csontvelőben és a távoli nyirokcsomókban alakulnak ki. A kezelt és főleg a tartósan túlélő NSCLC-betegek esetében egyre gyakoribb problémává válik az agyi áttétek jelentkezése, így már most kontrollált klinikai tanulmányokat indítottak el annak a kérdésnek a megválaszolása érdekében, hogy mely esetekben van szükség profilaktikus agyi besugárzásra. A tanulmány szerzőinek az a személyes klinikai tapasztalata, hogy az agyi áttétek leggyakrabban a

8. táblázat.  
A tüdőrák  
intrapulmonalis  
áttéteinek osztályozása

PM0	nincs intrapulmonalis áttét
PM1	a primer tumorral azonos lebenyben van(nak) áttét(ek). Ez minden esetben T4-kategóriát jelent.
PM2	áttét(ek) található(k) a primer tumor elhelyezkedésétől eltérő lebenyben, (melynek pontos lokalizálása minden esetben szükséges). Ez távoli áttétnek (M1-nek), IV. stádiumnak felel meg.

9. táblázat. A tüdőrák távoli áttéteinek osztályozása

MX	nem ítélt meg a megfelelő vizsgálatok hiánya miatt
M0	legfeljebb az azonos tüdőlebenyben és/vagy a regionális nyirokcsomókban mutathatók ki áttétek
M1	távoli áttétek jelenléte vagy tüdőáttétek képződése a primer daganat lebeny-elhelyezkedésén kívüli tüdőlebeny(ek)ben. A primer daganattól jól elkülönülő, parietalis (mellkasfal vagy rezekizom) pleurán levő daganatos góc is M1-et jelent. Az M1 jelölése és kategóriái: ADR mellékvese (adrenals) BRA agy (brain) HEP máj (hepatic) LYM távoli, nem regionális nyirokcsomó (lymph node) MAR csontvelő (bone marrow) OSS csont (osseous) OTH egyéb (others) PER peritoneum PLE pleura PUL tüdő (pulmonary) SKI bőr (skin)

10. táblázat. A tüdőrák stádiumbeosztása

Stádium	Primer tumor	Nyirokcsomóáttét	Távoli áttét
Occult tüdőrák	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
Ia	T1	N0	M0
Ib	T2	N0	M0
IIa	T1	N1	M0
IIb	T2 T3	N1 N0	M0 M0
IIIa	T1 T2 T3	N2 N2 N1-2	M0 M0 M0
IIIb	bármely T T4	N3 bármely N	M0 M0
IV	bármely T	bármely N	M1
Occult primer tüdőrák	T0	N0-3	M0-1

felső lebenyi (elsősorban a jobb oldali) tumorok kórlefolyása során jelentkeznek.

### 1.2.7. Stádiumok

A tüdőrák stádiumbeosztása folyamatos változáson ment keresztül, s az ennek eredményeképpen létrejött, jelenleg használatos osztályozást a 10. táblázatban foglaltuk össze.

### 1.3. A sebészi kezelésből levonható következtetések

A műtéti preparátum feldolgozásának pontos szabályai vannak (30, 74), melyek közül csak a sugárterápia szempontjából meghatározó ismereteket elevenítjük fel.

#### 1.3.1. Mediastinalis staging

A mediastinalis staging invazív és non-invazív módon történhet. A non-invazív staginget napjainkig elsősorban a CT- és az MRI-vizsgálat jelentette, melyek pontossága a mediastinalis staging szempontjából kb. 60%-os (1). A viszonylag alacsony értéknek az a magyarázata, hogy az 1 cm-nél kisebb nyirokcsomókban is lehet áttét, illetve az 1 cm-nél nagyobb nyirokcsomók is mutathatnak gyulladást jeleket. Ennél lényegesen magasabb (90%) a szintén non-invazív PET-vizsgálat pontossága, de még ilyenkor is számolni kell álpozitivitással és álnegativitással (1, 5, 10, 94). A PET-vizsgálat negatív prediktív értéke ugyan közel 100%-os (csak a mikroszkopikus méretű daganatos góccok és az igen alacsony proliferatív kapacitású tumorok jelentenek problémát), de a pozitív prediktív értéke csak 90% körülire tehető. Az utóbbi főleg azzal kapcsolatos, hogy a többnyire dohányos tüdőrákos betegekben gyakori a gyulladást jelező nyirokcsomók, melyek álpozitív leletre vezethetnek. A PET-módszer előbb említett korlátai, valamint a vizsgálathoz való hozzájárás hazai nehézségei miatt jelenleg az invazív beavatkozások biztosíthatják a nyirokcsomó-staginget a tüdőrákok kivizsgálása és kezelése során.

Az invazív patológiai nyirokcsomó-stagingre egyaránt alkalmas a mintavétellel kiegészített mediastinoscopia és az intraoperatív sebészi kimetszést követő kórszöveti feldolgozás. A mintavétellel kiegészített mediastinoscopia rutinszerű elvégzése csak 25-40%-ban vezet nyirokcsomóáttét bizonyítására, ezért inkább a kóros CT-lelet alapján indikált mediastinoscopiát kell előnyben részesíteni, ugyanis annak 85-90%-os a pozitív találati aránya (5).

A mediastinalis dissectiókat limitált vagy szisztematikus formában, illetve pusztán diagnosztikai vagy terápiás céllal végzik (11. táblázat). A limitált staging során az adott lokalizációjú daganat nyirokcsomóáttét-képzése szempontjából szóba jövő mediastinalis nyirokrégiók diagnosztikai célú (szelektív gyűjtés) vagy terápiás (komplett) dissectiója történik meg.

A szisztematikus staging a mediastinum nyirokrégióinak a nyirokterjedés szabályszerűségeit



követő diagnosztikai célú (szelektív gyűjtés) és érintettség esetén terápiás célú (komplett) dissectióját jelenti. A terápiás/komplett dissectio magában foglalja a nyirokcsomókat övező kötő- és zsírszövet eltávolítását is. Az Egyesült Államokban a szisztematikus mediastinalis staging (mediastinoscopiás mintavétellel vagy sebészi beavatkozással) abszolút elvárás az adekvát terápiás döntés kialakításához. Emellett II-IIIa. stádiumokban a terápiás/komplett mediastinalis dissectio a túlélést is növeli az egyszerű nyirokcsomó-gyűjtéssel szemben; ugyanakkor a szelektív gyűjtés és a terápiás/komplett dissectio eredménye a diagnosztika (staging) szempontjából lényegében azonos (41). Jelenleg Magyarországra (sajnálatos módon) a preoperatív és intraoperatív patológiai nyirokcsomó-staging csaknem teljes hiánya a jellemző.

Az invazív beavatkozásoktól elvárható pontos patológiai stagingre a sugárterápia szempontjából különösen nagy szükség lenne, ugyanis annak hiányában (még a hagyományos képpalkotó vizsgálatok mediastinalis negativitása esetén is) a mediastinum elektív besugárzására kényszerülünk. Ez jelentősen megnöveli a sugárzásból eredő korai és késői morbiditást. Minden esetben fontos tudni, hogy honnan és hány pozitív nyirokcsomót távolítottak el (segít, ha a sebész műtét közben jelölést alkalmaz). Ez azért lényeges információ, mert a radiogén mellékhatások csökkentése érdekében az a legfontosabb trend, hogy a mediastinalis besugárzást igyekeznek a patológiailag érintett nyirokcsomó-állomásokra korlátozni.

### 1.3.2. A reszekciós vonal állapota

Makroszkópos és mikroszkópos vizsgálat után (amennyiben a preparátum tartalmazza) meg kell adni a reszekciós vonalak állapotát (infiltráltak-e vagy nem) és azt, hogy az infiltráció hány mm-re található a reszekciós vonaltól. A reszekciós vonalat fagyasztással és a végleges beagyazást követően is elemezni szükséges. Mindkét vizsgálatnak ki kell terjednie a teljes reszekciós felszínre (pl. endobronchialis tumor esetében a hörgő teljes keresztmetszetén kívül a környezet daganatos infiltráltságát is vizsgálják). A sebésztől elvárják, hogy jelölje a pozitív reszekciós vonal helyzetét.

A további döntések szempontjából meghatározó a következő képletek tumoros infiltráltsága: bronchus, a. pulmonalis, v. pulmonalis, mellkasfal, parietalis pleura, mediastinalis pleura, csigolyatest, rekeszizom, pericardium, jobb pitvar, bal pitvar, VCS és a trachea.

Legfontosabb a bronchus infiltráltságának a megadása. Az újabb tanulmányok adatai alapján a hörgőben a pozitív reszekciós vonal előfordulása 2-4% között van (25, 53). Ha a reszekciós vonal és a makroszkóposan látható tumor között a távolság  $\leq 1$  mm, akkor a reszekciós vonal 100%-ban tartalmaz daganatsejteket, 2-5 mm-es távolság esetén 30%-ban, 6-10 mm esetén 15%-ban és 11-20 mm közötti távolság mellett mindössze 5%-ban számolhatunk tumoros infiltráltsággal (40). Más adatok szerint a mikroszkopikus méretű góccok 95%-a adenocarcinoma esetén 8 mm-en, míg laphámcarcinoma esetén 6

mm-en belül helyezkednek el a makroszkóposan azonosítható daganathoz képest (27).

A fentiek alapján az „ideális” reszekciós távolság hörgő esetében a látható tumortól 20 mm lenne. A sebészek a gyakorlatban megelégszenek a tumormentes reszekciós vonallal, és annak pozitívítása vagy daganatközeli volta ellenére sem végeznek reoperációt. A besugárzástervezés során azonban figyelembe vesszük a patológiai leletet, és pozitív reszekciós vonalról beszélünk, ha a daganat elérte a sebszéleket vagy ha a sebszél 10 mm-nél jobban megközelítette. Mivel mikroszko-

11. táblázat.  
A nyirokcsomó-dissectiók típusai

NDO	tüdőreszekció nyirokcsomó-dissectio nélkül vagy inkomplett módon végrehajtott dissectióval	Nincs beavatkozás vagy csak szelektív gyűjtés történik
ND1	tüdőreszekció az 1. nyirokcsomócsoport komplett dissectiójával	Szisztematikus nyirokcsomó-dissectio
ND2a	tüdőreszekció az 1. és a 2a. nyirokcsomócsoportok komplett dissectiójával	
ND2b	tüdőreszekció az 1., 2a. és 2b. nyirokcsomócsoportok komplett dissectiójával	
		Megjegyzés: a szisztematikus mediastinalis dissectiók során sem mindig távolítják el az összes nyirokcsomó-állomást, de legalább hármat disszekálni szükséges, melyek egyike minden esetben a #7-es csoport (30).
ND3 $\alpha$	tüdőreszekció az 1., 2a., 2b. és 3 $\alpha$ nyirokcsomócsoportok komplett dissectiójával	Kiterjesztett nyirokcsomó-dissectio
ND3 $\beta$	tüdőreszekció az 1., 2a, 2b., 3 $\alpha$ és 3 $\beta$ nyirokcsomócsoportok komplett dissectiójával	
ND3 $\gamma$	tüdőreszekció az 1., 2a., 2b., 3 $\alpha$ , 3 $\beta$ , és 3 $\gamma$ nyirokcsomócsoportok komplett dissectiójával	

12. táblázat. A reziduális daganat definíciója

RX	a reziduális daganat mennyisége nem adható meg
R0	nincs reziduális daganat
R1	mikroszkopikus méretű reziduális daganat
R2	makroszkopikus méretű reziduális daganat
	Megjegyzés: Az R0- és R1-kategóriákat nem lehet klinikailag elkülöníteni.

13. táblázat. A tüdőreszekció kurativitásának jellemzői

A	Nincs reziduális daganat sem makroszkóposan, sem mikroszkóposan
B	Reziduális daganat mutatható ki makroszkóposan és mikroszkóposan. A sebészi beavatkozástól függetlenül és a műtéti jegyzőkönyvben foglaltak ellenére is ide tartozik: – IV. stádium, beleértve a PM2-eseteket; – pleuralis vagy pericardialis folyadékgyülem pozitív citológiai lelettel; – disszemináció a parietalis vagy a visceralis/pulmonalis pleurán; – sulcus superior tumor.
C	Értékelhetetlen reszekció: a daganat jelenléte vagy hiánya nem állapítható meg.

14. táblázat.  
Az általános állapot jellemzésére használatos rendszerek

pikus méretű daganatos góccok 10 mm-en túli előfordulási gyakorisága már csak 5% (27, 40), ezért az a klinikai sugárterápiás gyakorlat alakult ki, mely szerint a 10 mm-es biztonsági zóna általá-

ban elégséges a makroszkóposan látható daganat körül. Spiculált megjelenésű primer góc, valamint kifejezett nyirok- és vénás inváziót mutató tumoroknál (27) a mikroszkopikus kiterjedés mértékét célszerű nagyobbra becsülni (individually kell eljárni, mert nincsenek pontosan megfogalmazott irányelvek).

A bronchusokon kívül viszonylag gyakran találunk pozitív sebszélű perifériás daganatok esetén a mellkasfal közelében, illetve a hilus-mediastinum tájékán levő tumoroknál a mediastinum szöveteiben is. Az összes többi, előzőekben felsorolt képlet lehetséges érintettsége a primer daganat és esetleges tüdőáttéteinek elhelyezkedésétől függ.

### 1.3.3. A daganatos nyirokcsomók tokjának állapota

Daganatos nyirokcsomók esetén igen fontos információ a nyirokcsomó tokjának jellemzése: láttható-e tokinfiltráció vagy extracapsularis tumorterjedés, ugyanis ezek megléte esetén az érintett nyirokrégióra kiegészítő (boost) dózis indikált.

### 1.3.4. Reziduális daganat, a tüdőreszekció kuratívítása

A 12–13. táblázatban a reziduális daganat és a tüdőreszekció kuratívításának definícióit adjuk meg.

### 1.4. A beteg általános állapotának meghatározása

A beteg kezelhetősége szempontjából kulcsfontosságú a testsúlyvesztés és az általános állapot alakulása. Ez utóbbi jellemzésére két különböző, de egymással kapcsolatba hozható rendszert dolgoz-

A beteg állapota	Karnofsky-index (%)	A beteg állapota	Zubrod-(WHO/ECOG)
Panasz- és tumormentes	100		
Normális életvitel, kevés tünet vagy jel	90	Normális aktivitás	0
Minimális panaszok, erőfeszítéssel normális életvitel	80		
Önellátó, aktív munkavégzésre nem képes	70	Enyhe tumoros tünetek, ambuláns, önellátó	1
Az önálló életvitelhez kevés segítségre szorul	60		
Állandó segítséget és időnként orvosi felügyeletet igényel	50	Önellátó, 50%-nál kevesebb időt tölt nappal ágyban	2
Beteg, speciális ellátásra és felügyeletre szorul	40		
Nagyon beteg, kórházi ellátása indokolt lehet	30	Kevésbé önellátó, 50% vagy annál több időt tölt nappal ágyban	3
Súlyos beteg, kórházi ellátásra, aktív kezelésre szorul	20		
Haldoklik	10	Állandóan ágyhoz kötött	4
Elhalálozás	0	Elhalálozás	5

15. táblázat. A szolid tumorok terápiára adott válaszána értelmezése

Válasz	WHO-definíció	RECIST-definíció
<b>CR</b> = complete remission = komplett remisszió	legalább 4 hét időtartamra minden daganatos jel eltűnik	legalább 4 hét időtartamra target-lézió: minden daganatos jel eltűnik non-target-lézió: minden daganatos jel eltűnik és normalizálódik a szérumban a tumor-markerszint
<b>PR</b> = partial remission = parciális remisszió	– 2D-méréssel $\geq 50\%$ -kal csökken a daganat mérete legalább 4 hét időtartamra – 1D-méréssel $\geq 30\%$ -kal csökken a daganat mérete legalább 4 hét időtartamra – az előzőekben részletezett jelenségek mellett nem jelenik meg új lézió vagy nem progrediál egyetlen ismert lézió sem	legalább 4 hét időtartamra target-lézió: 1D-méréssel legalább $\geq 30\%$ -kal csökken a daganat mérete non-target-lézió (inkomplett válasz/SD): – egy vagy több lézió perzisztálása – normális értéket meghaladó szérumban a tumor-markerszint
<b>SD vagy NC</b> = stable disease vagy = no change = változatlan állapot	– 2D-méréssel $< 50\%$ -kal, 1D-méréssel pedig $< 30\%$ -kal csökken a daganat mérete – a daganat bármely kiterjedésének növekedése $< 25\%$ (1D- vagy 2D-méréssel) – az előzőekben részletezett jelenségek legalább 4 hét időtartamig megfigyelhetők. Nem jelenik meg új lézió vagy nem progrediál egyetlen ismert lézió sem.	target-lézió: – nem teljesülnek a PR és a PD kritériumai non-target-lézió (inkomplett válasz/SD): – egy vagy több lézió perzisztálása – normális értéket meghaladó szérumban a tumor-markerszint
<b>PD</b> = progressive disease = progresszív betegség	– 1D- vagy 2D-méréssel a daganat bármely kiterjedése $\geq 25\%$ növekedést mutat – új lézió jelenik meg vagy bármely ismert lézió progrediál	target-lézió: – 1D-méréssel a daganat kiterjedése $\geq 20\%$ növekedést mutat – új lézió jelenik meg non-target-lézió: – új lézió jelenik meg – bármely ismert lézió progrediál

tak ki (14. táblázat). A jó általános állapot  $\geq 70\%$  Karnofsky-indexet (38) vagy  $\geq 1$  Zubrod-értéket (100), valamint  $< 5\%$  testsúlyvesztéséget feltételez.

### 1.5. A kezelésre adott klinikai válasz meghatározásának kritériumai

Minden kezelési protokoll/eljárás értékét eredményessége szabja meg. A terápiás válasz objektív megítélésére két, általánosan elfogadott értékelési rendszert dolgoztak ki, melyet a 15. táblázatban foglalunk össze (54, 89, 91, 96). A régebbi, WHO-klasszifikációt egyre inkább felváltja a RECIST (= Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), aminek az az oka, hogy a WHO-definíciók bizonyos eseteket nem képesek jól kezelni, illetve alkalmazásuk problematikus. Ilyen nehézséget jelent, hogy bonyolult 1D- és 2D-méréseket kívánnak meg, nem határozzák meg világosan a mérhető és értékelhető góccok fogalmát, nem definiálják pontosan az értékelhető góccok minimális méretét és számát, kimondhatóvá teszik a progresszív betegséget néhány góc növekedése alapján (miközben a góccok többségében esetleg komoly regresszió következik be). A WHO-definíciók bevezetése óta új, hatékony képalkotó metodikák (CT és MRI) jelentek meg, amelyek a korábbi eljárásokhoz képest sokkal pontosabb mértékváltozások meghatározását teszik lehetővé.

A RECIST több szempontból is új lehetőséget teremtett a klinikai válasz megítélésére. Ezek közül a legfontosabb az, hogy a válasz értékelése csupán egyetlen (transzaxiális) síkban végzett, 1D mérést kíván meg, melynek során a legnagyobb átmérőt, illetve több góc esetén a leghosszabb átmérők összegét veszik tekintetbe. A méret meghatározására szóba jövő diagnosztikai lehetőségek (fotózással kísért klinikai mérés/endoscopy/laparoscopy, mellkas-röntgenfelvétel, UH, MRI és CT) közül legpontosabban a CT-vizsgálat segítségével lehet meghatározni az egyes klinikai válasz-kategóriákat. A tumormarker-értékek változását csak ritkán lehet megbízhatóan alkalmazni (így pl. a PSA, CA-125, calcitonin, humán thyreoglobulin esetén). Citológiai, illetve biopsziás mintavételre csupán elvétve van szükség a klinikai válasz helyes megítélésé érdekében, ugyanis a kezelés eredményessége a képalkotás eszközeivel általában eldönthető.

A mérésekhez több daganatos góc esetén a legnagyobb, ún. target-léziókat kell kiválasztani (szervenként maximum 5-öt, összesen maximum 10-et), de ezek mellett a további, non-target-góc(ok) adatait is regisztrálni kell. Ha a mérésekhez a CT-vizsgálatot választjuk, akkor a tumoros góccok közül csak a 2 cm-nél (szokásos, 10 mm-es léptetésű CT), illetve az 1 cm-nél (spirál üzemmódban készült CT) nagyobb góccokat lehet target- vagy non-target-lézióknak választani. Ezt azért lényeges tartani, mert így csökken annak a valószínűsége, hogy az ismételt CT-felvételeken tapasztalt méretváltozás csak látszólagos. A target-léziók legnagyobb, transzaxiális síkban mért hosszának összeadása után megkapott (ily módon 1D) értékben bekövetkezett változások szolgálnak a továbbiakban a klinikai válasz tényleges megítélésére.

A RECIST-módszer validálása is megtörtént, ami lényeges előrelépést jelent a korábbi WHO-eljáráshoz képest, de még ez a rendszer sem képes megbirkózni egyes nehezen értelmezhető jelenségekkel. Ezek közé tartoznak a szérum tumormarker-értékek változásai vagy az antitumor-aktivitás más, nem méretcsökkenés formájában megnyilvánuló következményei (pl. a daganatszövet életképességének csökkenése, ami csak PET-módszerrel jeleníthető meg). A RECIST sem képes kezelni a klinikai választ egyes speciális helyzetekben, ilyenek a csont- és leptomeningealis léziók, a folyadékok (ascites, pleurális, pericardialis folyadékgyülem), a gyulladós emlőrák, a lymphangitis cutis/pulmonis esetei, a cysticus jellegű daganatos elváltozások, a képpalkotó eljárásokkal nem azonosítható hasi góccok és végezetül a sugárkezelést követően tapasztalható szöveti jelenségek egy része.

A target- és non-target-léziókban bekövetkező lehetséges változások alapján a 16. táblázatban foglaltuk össze a teljes klinikai válasz megítélésének lehetőségeit. A tüdőrák endobronchialis brachyterápiájának eredményességét az említett módszerek egyikével sem lehet megbízhatóan értékelni, ezért az ilyes esetekre az American Brachytherapy Society (ABS) egy speciális értékelő rendszert dolgozott ki (59), melyet a 17. táblázatban mutatunk be.

## 2. KRITIKAI ÉSZREVÉTELEK A HAZAI SUGÁRTERÁPIÁS ELVEKRŐL ÉS GYAKORLATRÓL

A tüdőrák sugárterápiájának 2001-ben publikált hazai elveihez (34, 72) és a jelen tanulmány szerzői által ismert hazai gyakorlathoz több ponton vagyunk kénytelenek kritikái észrevételeket fűzni.

A napi 3 Gy-vel történő frakcionálás kizárólag 10x3 Gy formájában, palliatív céllal engedhető meg, ha a beteg további sugárkezelést nagy valószínűséggel nem fog kapni (3, 4, 6, 7). Ennek a megállapításnak az az oka, hogy a besugárzási mezőben levő, sugárzásra igen érzékeny, ún. kri-

16. táblázat.  
A teljes klinikai válasz megítélésére a target-, non-target- és új léziók alapján

Target-lézió	Non-target-lézió	Új lézió	Teljes klinikai válasz
CR	CR	Nincs	CR
CR	inkomplett válasz/SD	Nincs	PR
PR	Nem-PD	Nincs	PR
SD	Nem-PD	Nincs	SD
PD	Bármely	Van vagy nincs	PD
Bármely	PD	Van vagy nincs	PD
Bármely	Bármely	Van	PD

17. táblázat. A endobronchialis terjedő tüdőrák kezelési eredményének megítélésére

Válasz	Kritérium
Kitűnő	A normális lumen több, mint 80%-a megnyílik
Jó	A normális lumen több, mint 50%-a megnyílik
Elfogadható	A normális lumen kevesebb, mint 50%-a nyílik meg
Rossz	Nincs eredmény

tikus szervek (tüdő, gerincvelő, idegek, szív, nyelőcső stb.) az egyszeri dózis nagyságára különösen érzékenyek. Ha a beteg palliatív céllal mégis kap további sugárkezelést, akkor a 10×3 Gy-t követően a gerincvelőt a besugárzási mezőből (lehetőleg teljesen) ki kell hagyni. E megállapításokat azzal indokoljuk, hogy a 10×3 Gy 75 Gy<sub>2</sub> biológiaiilag effektív dózissal (BED = biologically effective dose) felel meg a gerincvelőre a  $BED = nd \{1 + d/\alpha/\beta\}$  képlet alapján, ahol  $n$  a frakciók számát,  $d$  pedig a frakciónként alkalmazott dózist jelenti (23). Az összefüggésben szereplő  $\alpha/\beta$ -paraméterre (azon dózis, amely mellett a reverzibilis és irreverzibilis sugárkárosodások mértéke azonos) a nyaki gerincvelő fehérállományára jellemző 2 Gy-értékkel számoltunk (ez utóbbi magyarázza, hogy a Gy mellett alsó indexben egy 2-es szám szerepel). A 15×3 Gy 112,5 Gy<sub>2</sub>-nek felel meg, s a klinikai tüneteket előidéző radiogén myelopathia kialakulásának kockázata 100 Gy<sub>2</sub> feletti BED-értéktől kezdődik (98).

Elfogadhatatlan az a gyakorlat, amely szerint az opponáló mezőket felváltva, naponta csupán az egyiket sugarazzák (3, 4, 6, 7, 21, 26, 63). Ez egyrészt azért hiba, mert jelentős dózishomogenitás alakul ki, s így nem érhető el az ICRU 50 ajánlása, mely szerint a PTV-n belül maximálisan +7% és -5% közötti inhomogenitás engedhető meg (35). Másrészt az is probléma, hogy a normális szövetekben másnaponta számottevő egyszeri sugárterhelés alakul ki, ami a késői sugárkárosodások kialakulásának egyszeri dózisfrakciótól való igen erős függősége miatt nagyon előnytelen (21).

Teljességgel elfogadhatatlan az opponáló mezők oly módon történő alkalmazása, hogy kuratív sugárkezelés (51 Gy vagy annál nagyobb érték) napi 3 Gy/frakcióval (rendszerint egy sugárirányból) történő végzések 24–27 Gy-t követően a hátsó mezőbe gerincblokkot tesznek. Ilyenkor ugyanis a blokk kitarja a daganat és/vagy a mediastinum egy részét (21, 63), s így nem érhető el az ICRU 50 (35) PTV-re vonatkozó, előzőekben említett ajánlása (a blokk alkalmazásával az inhomogenitás közel 100%-ossá válik). A gerincblokk fentiekben részletezett használata az ICRU 50 és 62 definíciói szerint egyetlen jelentett a kuratív célkitűzés palliatívá válásával (35, 36), vagyis az elmúlt évtizedekben ilyen módon kezelt hazai tüdőrákos betegek csak palliatív kezelést kaptak.

A korábbi hazai sugárterápiás ajánlások nem tértek ki a daganat elhelyezkedése, valamint a nyirokterjedés várható útvonalai és állomásai szerint eltérő módon definiált céltérfogatokra.

A posztoperatív adjuváns sugárkezelésre nem javasolható 40 Gy dózis (3, 21, 26), mert e célból legalább 50 Gy/2 Gy vagy 50,4 Gy/1,8 Gy szükséges (3). Bár egyelőre nincsenek megbízható klinikai dózis-hatástanulmányok, a megjelölt összdózis-értéknél kevesebb nem fogadható el (90). Egyébként az előbb említett összefoglaló cikk (90) adatainak extrapolálása alapján egy jól megtervezett dózis-hatástanulmányban az adjuváns besugárzás dózisaként 50 Gy-nél inkább magasabb, mintsem alacsonyabb érték megállapítása várható.

A hipofrakcionálás 4–4–3–3–2,5 Gy sorrendben nem megfelelő eljárás (3, 4, 6, 7), még VCS-syndromában is indokoltabb a 10×3 Gy-es dozirozás (lásd az előzőekben említett BED-értékeket).

A sulcus superior tumor preoperatív kezelésére nem fogadható el az egyedüli, kemoterápia nélkül alkalmazott sugárkezelés, ugyanis a randomizált tanulmányok ez ellen szólnak (4, 10, 82, 95). A műtét előtt indikált 40 Gy (vagy 30 Gy), majd a posztoperatív 20 Gy (vagy 30 Gy) alkalmazása sugárbiológiai megfontolásokból sem adekvát terápia (a szétválasztott kezelési sorozatokban leadott részdózisok nem tekinthetők kuratívknak).

Az endobronchialis terjedő daganatok esetében a high dose rate (HDR) brachyterápia során a várhatóan hosszabb ideig élő betegeknél nem ajánlatos az egyszeri 10–12,5 Gy alkalmazása a fistulaképződés és vérzésveszély miatt (59).

### 3. A NEM KISSEJTES TÜDŐRÁK SUGÁRKEZELÉSE

#### 3.1. Posztoperatív sugárkezelés

##### 3.1.1. Általános elvek

###### Célkitűzés

A posztoperatív sugárkezelés célja a műtét után jelen levő mikroszkopikus méretű nyirokcsomó-áttétek és/vagy a műtéti területen visszamaradt daganatsejtek elpusztítása. A szisztematikus sebészi mediastinalis staging szükséges lenne a posztoperatív kezelési terv felállításához, de ezt Magyarországon általában nem végzik el, ezért adunk útmutatót azokra az esetekre is, amikor a staging korlátozott vagy nem történik meg.

###### Evidenciák

A randomizált vizsgálatokból (70, 88, 93), a szakértői véleményekből (3, 4) és a nagyobb tanulmányokból (52, 92) levezethető evidenciák (bár sokan – 15, 37, 47, 58, 75 – kritizálták a PORT-ot) alapján a konszenzus-véleményeket az alábbiakban ismertetjük.

###### Nyirokcsomó-régió és tumorágy-besugárzás

##### A posztoperatív besugárzás indikációja

Indokolt a primer tumor helyének (beleértve a mellkasfalat) és a nyirokregióknak a posztoperatív besugárzása azoknál a betegeknél, akiknél a lokális és regionális kiújulás valószínűsége (és az abból eredő halálozás kockázata) a klinikai adatok alapján jelentős, mert a besugárzás csökkenti a lokális és regionális kiújulást (és ezzel növeli a túlélést). Ezek a következők szituációk: a tumor közel van a sebszélhez vagy érinti azt, a hilaris (bizonyos esetekben) és a mediastinalis nyirokcsomókban tumoros érintettség mutatható ki, de az nem bulky-jellegű (tehát a távoli áttétképződés miatti halálozás valószínűsége nem jelentős, ellenkező esetben ugyanis a lokális/regionális besugárzásnak tulajdoníthatóan a halálozás nem csökkenne, mert a betegnek már úgyszólván lenne távoli áttéte, ami a későbbiekben halálokká válna).

## A posztoperatív besugárzás kontraindikációja

Nincs szükség a posztoperatív mediastinalis nyirokrégió-besugárzásra a pT1-3 pN0 és a pT1-2 pN1 negatív reszekciós vonallal operáltak esetében. Külön kiemeljük, hogy a T3-tumorerővel kúráltságát követően (negatív reszekciós vonal, pN0) nem indikált a besugárzás. Kivételt jelent a pT3 pN0 sulcus superior tumor, amelyben ilyenkor is ajánlott a tumorágy irradiációja, ugyanis definíció szerint e betegségekben olyan kiterjedt környezeti tumoros infiltrációról van szó, melyet nem lehet az ép szövetektől biztonságosan elhatárolódóan reszekálni.

### Sugárkezelés a műtét előtti mellkasfali érintettséget követően

A daganatoknak csupán 5%-a érinti a mellkasfalat. A probléma viszonylagos ritkasága következtében nem lehet jelentősebb számú randomizált tanulmányt végezni, ugyanis kevés beteg felel meg a vizsgálatokba való bevonás feltételeinek. A mellkasfali érintettséggel kapcsolatos bármilyen kérdés helyes felvetéséhez és megválaszolásához jó kórjóslatú, lehetőleg nyirokcsomóáttét nélküli vagy csak minimális számú/mennyiségű nyirokcsomóáttéttel rendelkező beteg kiválasztására lenne szükség.

### Sugárkezelés pozitív reszekciós vonal esetén

Nincs bizonyító értékű tanulmány a pozitív reszekciós vonalra vagy az azzal egyenértékű leletre (a legfelső mediastinalis nyirokcsomó, a #1 nyirokrégió érintettségére) vonatkozóan. Ennek ellenére a retrospektív tanulmányok és a konszenzus-vélemények alapján pozitív reszekciós vonal esetén indikált a sugárkezelés.

### A sugárterápia dozírozása

50 Gy/2 Gy vagy 50,4 Gy/1,8 Gy a standard adjuváns dózis, és minden mezőt naponta kell kezelni. A dózis eszkalálásának eldöntése individuális. Műtét előtt kimutatható mellkasfali infiltráció, extracapsularis nyirokcsomó-érintettség, pozitív reszekciós vonal, R2-reszekció esetén további 5–10 Gy boost-dózis adása indokolt az érintett területre.

### Kemoterápia/radiokemoterápia

Kuratív műtét (a primer daganat és áttéteinek teljes eltávolítása, negatív reszekciós vonal) után adjuváns kemoterápia nem javasolható (42), mert alkalmazása nem növeli a daganatspecifikus túlélést, és ugyanakkor fokozza a kezelés toxicitását.

Amennyiben nem kuratív végrehajtott műtét vagy egyéb kockázati tényező(k) miatt konkurrens/szimultán és/vagy szekvenciális radiochemoterápia indokolt, akkor az általánosan elfogadott protokollok a következők:

- hetente ciszplatin + etoposid (utóbbi lehet per os)
- háromhetente ciszplatin + etoposid (összesen 2 ciklus)

- hetente carboplatin 2 AUC (area under the curve) + 50 mg/m<sup>2</sup> taxol (kísérleti fázisban van az alkalmazása).

### 3.1.2. Negatív reszekciós vonal – nincs nodalis érintettség

#### T1-2-3, N0, szisztematikus sebészi mediastinalis staging (pN0)

Nincs rutin posztoperatív besugárzás.

### 3.1.3. Negatív reszekciós vonal – kérdéses vagy bizonyított nodalis érintettség

#### T1-2, N0, sebészi mediastinalis staging nélkül (pNX)

#### T1-2 N1 (hilaris), szisztematikus sebészi mediastinalis staging (pN1)

Nincs rutin posztoperatív besugárzás.

A posztoperatív mediastinalis besugárzás mérlegelendő akkor, ha a pT2 pN1-es daganat a mediastinum közvetlen közelében helyezkedett el.

#### T3 (ha a tumor 2 cm-nél közelebb van a carinához) N1 (hilaris) szisztematikus mediastinalis staging (pN1)

Nincs konszenzus, hogy szükséges-e mediastinalis irradiáció (50 Gy/2 Gy, illetve 50,4 Gy/1,8 Gy) vagy nem. Sugárkezeléssel kevesebb a regionális kiújulás, ugyanakkor a túlélésben nincs különbség. A fentiek alapján a posztoperatív besugárzás egyelőre csak klinikai tanulmányok keretében javasolható. A posztoperatív mediastinalis besugárzás mérlegelendő akkor, ha a daganat a mediastinum közvetlen közelében helyezkedett el.

#### T1-2 N2, szisztematikus sebészi mediastinalis staging (pN2), a legfelső (#1) nyirokcsomó negatív

Posztoperatív mediastinalis irradiáció (50 Gy/2 Gy vagy 50,4 Gy/1,8 Gy).

#### T1-2 N1 (hilaris), sebészi mediastinalis staging nélkül (pNX)

#### T3 (non-bulky) N0-1 (klinikailag); szövettanilag pN2 (a preoperatív szakban a CT szerint nincs megnagyobbodott mediastinalis nyirokcsomó, de a thoracotomiánál pN2-t találnak)

Posztoperatív mediastinalis és a daganat elhelyezkedésétől függően azonos oldali supraclaviculáris irradiáció (50 Gy/2 Gy vagy 50,4 Gy/1,8 Gy).

Felső lebenyi tumorok, illetve a legfelső (#1) nyirokcsomó érintettsége esetén az azonos oldali supraclaviculáris régió (és így az infraclavium egy része) is a PTV-be tartozik. Az ellenoldali supraclavium besugárzása ugyanakkor nem indokolt.

A jobb oldali középső lebenyi tumorok esetében képviselhető az az álláspont, mely szerint a jobb supraclavium is a PTV részét képezi, mivel e lebeny nyirokterjedése hasonló a jobb felső lebenyéhez. A végső döntést a besugárzott térfogat növekedéséből származó terápiás előny és a toxicitás várható fokozásának mérlegelése határozza meg.

Az alsó lebenyi tumoroknál a standard mediastinalis kezelési térfogatba általában a

#7–8–9 nyirokcsomó-állomások tartoznak bele. A mediastinum felső részének besugárzását a legmagasabban elhelyezkedő pozitív nyirokcsomó helyzete (+ a biztonsági zóna) határozza meg. A supraclaviumok ilyenkor nem részei a céltérfogatnak.

**T1-2 N2, limitált sebési mediastinalis staging a klinikailag pozitív nyirokcsomókból (pN2)**  
**T1-2 N2, szisztematikus sebési mediastinalis staging, a legfelső (#1) nyirokcsomó pozitív (pN2)**

Posztoperatív mediastinalis, szükség esetén azonos oldali supraclavicularis besugárzás (50 Gy/2 Gy vagy 50,4 Gy/1,8 Gy). A supraclavicularis besugárzás irányelveit lásd fent.

Kemoterápia szükséges, de nincs konszenzus

- az indukciós/neoadjuváns kemoterápia és/vagy a
- konkurrens/szimultán posztoperatív radioke-moterápia alkalmazásáról.

A trend az, hogy mindkét kemoterápiás forma javítja a túlélési valószínűséget a lokális és regionális kiújulás, illetve a távoli áttétképződés csökkentése révén (ugyanakkor a mellékhatások is szaporodnak, különösen a konkurrens/szimultán karon).

**3.1.4. Negatív reszekciós vonal – mellkasfali tumoros érintettség a műtét előtt**

**T3 N0, mellkasfali érintettség; szisztematikus sebési mediastinalis staging (pN0)**

A teljes tumorágy (beleértve az érintett mellkasfal) besugárzása: 54–60 Gy/2 Gy vagy 56–60 Gy/1,8 Gy.

**T3 N0, mellkasfali érintettség; sebési mediastinalis staging nélkül (pNX)**

A teljes tumorágy (beleértve az érintett mellkasfal) besugárzása: 54–60 Gy/2 Gy vagy 56–60 Gy/1,8 Gy, valamint a mediastinum 50 Gy/2 Gy vagy 50,4 Gy/1,8 Gy besugárzása.

**Sulcus superior daganatok**

Legkisebb kiterjedésük esetén is a 3.1.4. csoportba tartoznak, így a tumorágy posztoperatív besugárzása szükséges. A Pancoast-tumrok kezelési elvei egyébként ugyanolyanok, mint az adott TNM-kategórián belüli bármelyik más tüdőtumor esetében.

**3.1.5. Pozitív reszekciós vonal**

**T1-3 N0, szisztematikus sebési mediastinalis staging (pN0)**

A tumorágy (beleértve a pozitív reszekciós vonal) besugárzása 54–60 Gy/2 Gy vagy 56–60 Gy/1,8 Gy dózisban.

Másik lehetőség: 50 Gy besugárzás a tumorágyra és 10 Gy boost a pozitív reszekciós vonalra.

**T1-3 N0, szisztematikus sebési mediastinalis staging nélkül (pNX)**

A tumorágy (beleértve a pozitív reszekciós vonal) besugárzása 54–60 Gy/2 Gy vagy 56–60 Gy/1,8 Gy dózisban; másik lehetőség: 50 Gy be-

sugárzás a tumorágyra és 10 Gy boost a pozitív reszekciós vonalra.

A mediastinum besugárzása is szükséges: 50 Gy/2 Gy vagy 50,4 Gy/1,8 Gy.

**3.2. Marginálisan reszekálabilis daganatok**

A randomizált tanulmányok alapján ezekben az esetekben a sugárkezelés egyedüli preoperatív (4, 10, 82, 95) vagy posztoperatív (4) alkalmazása nem növeli a túlélést, legfeljebb a lokális/regionális kontrollt javítja. Ez várható eredmény, hiszen ebben a stádiumban a beteg életkilátásait a távoli áttétek valószínű jelenléte szabja meg, és nem a lokális/regionális daganatkiterjedés.

A fentiekkel ellentétben a kemoterápiát és sugárkezelést is alkalmazó indukciós/neoadjuváns vizsgálati karokon a betegek daganatspecifikus túlélése jobbnak bizonyult a pusztán besugárzással gyógyító karokéhoz képest (2, 4, 65, 66, 69, 86). Az ilyen típusú radioke-moterápiás kezelések jelenleg intenzív klinikai vizsgálatok tárgyát képezik, ugyanis a műtét előtt alkalmazva növelhetik a reszekabilitást (alacsonyabb TN-kategóriába kerülés, down-staging révén).

A kemoterápia szekvenciális és konkurrens/szimultán alkalmazása azonos túlélési eredményeket ad, ugyanakkor nagyobb a toxicitás az utóbbi karon. Ezért a konkurrens/szimultán radioke-moterápiát is magába foglaló kezelési koncepció kizárólag jó általános állapotú betegen alkalmazható (rossz általános állapot vagy súlyos kísérőbetegségek esetén önálló sugárkezelés javasolható, elsősorban az acut toxicitás fokozott veszélye miatt).

**T1-3 N2 (klinikailag) és pN2 (preoperatív mediastinoscopiás szövettannal)**

Kezelési lehetőségek:

- indukciós/neoadjuváns kemoterápia → műtét → posztoperatív mediastinalis sugárkezeléssel (50 Gy/2 Gy vagy 50,4 Gy/1,8 Gy) vagy anélkül. A tumorágy posztoperatív besugárzása a mellkasfal műtét előtti állapotától és a reszekciós vonal patológiai leletétől függ.
- indukciós/neoadjuváns konkurrens/szimultán radioke-moterápia (50 Gy/2 Gy vagy 50,4 Gy/1,8 Gy a primer tumorra és nyirokcsomóáttéteire) → műtét (Az eddigi tanulmányok alapján az előzőnél toxikusabb, ugyanakkor a túlélés nem különbözik. A kérdéssel kapcsolatban jelenleg is több klinikai vizsgálatot folytatnak.)  
A továbbiakban mindkét kezelési eljárás a citosztatikumok szekvenciális adásával folytatható.

**3.3. Agresszív, nem sebési kezelés (I-IIIb. stádiumok)**

**3.3.1. Általános elvek**

E kezelési forma azt jelenti, hogy a beteg a sugárterápia kívánatos dózisát a daganatos terjedés kockázatának kitett teljes térfogatra megkapja. Emellett a stádium által megkívánt kemoterápiát is dóziscsökkentés nélkül alkalmazzzák. A következő klinikai entitások tartoznak ebbe a kezelési csoportba:

- sebészileg operálható I-IIIa. stádiumú daganatok, melyeket a beteg valamilyen tüdőfunkciós, cardiovascularis vagy egyéb orvosi problémái miatt, esetleg a belegyezés hiányában nem lehet megműteni. Ilyenkor a betegeket irradiációval és kemoterápiával (vagy utóbbi nélkül) kezelik. A sugárkezelést CT alapján, dedikált számítógépes programmal, legcélszerűbben 3D konformális módszerrel kell megtervezni. Egyelőre azonban nem bizonyított, hogy a 3D besugárzástervezés növeli-e a túlélést a hagyományos tervezéshez képest.
- sebészileg nem operálható, IIIb. stádiumú daganatok. Jó általános állapot esetén konkurrens/szimultán radiokemoterápia indikált (melyet a későbbiekben szekvenciálisan adott kemoterápiával ki lehet egészíteni). Rossz általános állapot mellett palliatív kezelés alkalmazható egyedüli sugárterápia vagy egyedüli kemoterápia formájában.

#### A kezelés eredményessége

A randomizált tanulmányok szerint a radiokemoterápiás (konkurrens/szimultán vagy szekvenciális) karok túlélése jobbnak bizonyult az egyedüli sugárterápiával gyógyító karokénál, de nagyobb volt a toxicitás (6, 24, 65, 66, 69, 86). Konkurrens/szimultán alkalmazás esetén mindkét hatás jobban érvényesül, ezért ilyen esetekben különösen fontos, hogy az igen költségigényes szupportív kezelés és a hospitalizáció elérhető legyen. A hiperfrakcionálás (napi 1,2 Gy 2x, legalább 6 órával elválasztva) 68–69 Gy-nél adta a legjobb eredményt, ugyanakkor tovább emelte a toxicitást. Ez utóbbi elméletileg radioprotektorok (a normális szövetek sugárérzékenységét csökkentő szerek) alkalmazásával és a 3D konformális technika bevezetésével csökkenthető. A CHART-(continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy) kezelési forma javítja a túlélést, de az acut oesophagitis és a normális szövetekben jelentkező késői mellékhatások aránya számottevően megemelkedik. Említést érdemel, hogy Magyarországon kapacitáshiány miatt az elkövetkező években a napi többszöri és hétvégeken is folytatott sugárterápia (CHART) nem tartozik a reális kezelési módok közé. Az agresszív kezelések jelenleg intenzív klinikai vizsgálatok tárgyát képezik, mert downstaginget eredményezve növelhetik a rezekalibást.

A fentiekkel ellentétben önálló, konvencionális módon frakcionált sugárkezelést kell akkor választani, ha kemoterápia nem indikálható a beteg általános állapota vagy kísérőbetegségei miatt.

#### A sugárterápia dózisa

Primer tumorra: 64 Gy/2 Gy vagy 66 Gy/1,8 Gy  
Nyirokrégiókra: 50 Gy/2 Gy vagy 50,4 Gy/1,8 Gy  
Boost-dózis: 10–15 Gy a jelentősen megnagyobbodott nyirokcsomókra

Az alábbiakban a beteg általános állapota szerint adjuk meg a lehetséges sugárkezelési alternatívá-

kat. Vezérelvként le lehet szögezni, hogy jó általános állapot mellett a tumor előrehaladott volta, míg korai daganatok esetén a rossz általános állapot vagy a beteg elutasítása vezethet a sebészi kezelés elmaradására. Nem tudunk kitérni minden lehetséges variációra, ezek hiányában a legközelebbi TNM-kategóriánál leírtak az irányadók.

#### 3.3.2. Jó általános állapotú beteg

##### T1-2 N0 M0

Sugárkezelés a primer tumorra (64 Gy/2 Gy vagy 66 Gy/1,8 Gy)

##### T1-2 N1 M0

Sugárkezelés a primer tumorra és a hilusi nyirokrégióra (64 Gy/2 Gy vagy 66 Gy/1,8 Gy), valamint a szomszédos mediastinumra (50 Gy/2 Gy vagy 50,4 Gy/1,8 Gy)

##### T3 N0-1 M0

Egyedüli sugárkezelés a primer tumorra és a hilusi nyirokrégióra (64 Gy/2 Gy vagy 66 Gy/1,8 Gy), valamint a tumoros lebeny elhelyezkedése alapján a daganatosan veszélyeztetett mediastinum-részre (50 Gy/2 Gy vagy 50,4 Gy/1,8 Gy); vagy radiokemoterápia:

- konkurrens/szimultán radiokemoterápia vagy
- indukciós/neoadjuváns kemoterápia + konkurrens/szimultán radiokemoterápia formájában.

##### T1-3 N2 M0

Sugárkezelés a primer tumorra (64 Gy/2 Gy vagy 66 Gy/1,8 Gy), valamint a mediastinumra + szükség esetén az azonos oldali supraclaviumra (50 Gy/2 Gy vagy 50,4 Gy/1,8 Gy) kiegészítve a jelentősen megnagyobbodott nyirokcsomókra 10–15 Gy boost-dózissal; és kemoterápia

- konkurrens/szimultán radiokemoterápia vagy
- indukciós/neoadjuváns kemoterápia + konkurrens/szimultán radiokemoterápia formájában.

##### T1 N3 M0

##### T2 N3 M0

Sugárkezelés (64 Gy/2 Gy vagy 66 Gy/1,8 Gy) a primer tumorra, valamint az érintett nyirokrégiókra (50 Gy/2 Gy vagy 50,4 Gy/1,8 Gy), kiegészítve a jelentősen megnagyobbodott nyirokcsomókra 10–15 Gy boost-dózissal; és kemoterápia:

- konkurrens/szimultán radiokemoterápia vagy
- indukciós/neoadjuváns kemoterápia + konkurrens/szimultán radiokemoterápia formájában.

##### T3 N3 M0, posztobstruktív pneumonitis

##### T4 N0 M0 – sulcus superior tumor fájdalommal

Sugárkezelés (64 Gy/2 Gy vagy 66 Gy/1,8 Gy) a primer tumorra és az érintett nyirokrégiókra, valamint konkurrens/szimultán kemoterápia (NSCLC-ben az életminőséget fenyegető komplikációk gyorsabban uralhatók sugárzással, mint kemoterápiával).

**T4 N1 M0, mediastinalis bulky-betegség, VCS-syndromával****T4 N2 M0, vérköpés, fájdalom, kifehélyesedő carinalis lézió**

Egyedüli sugárkezelés (64 Gy/2 Gy vagy 66 Gy/1,8 Gy) a primer tumorra, valamint az érintett nyirokrégiókra (50 Gy/2 Gy vagy 50,4 Gy/1,8 Gy), kiegészítve a jelentősen megnagyobbodott nyirokcsomókra 10–15 Gy boost-dózissal; vagy konkurrens/szimultán radiokemoterápia.

**Bulky T4 (folyadékgyülem nélkül), bulky N2 (CT szerint), N3**

Indukciós/neoadjuváns kemoterápia (2 ciklus platinavegyület), majd sugárkezelés a primer tumorra (64 Gy/2 Gy vagy 66 Gy/1,8 Gy), valamint az érintett nyirokrégiókra (50 Gy/2 Gy vagy 50,4 Gy/1,8 Gy), kiegészítve a jelentősen megnagyobbodott nyirokcsomókra 10–15 Gy boost-dózissal.

**T4 N3 M0, kis mennyiségű pleuralis folyadékgyülem (tumorra negatív citológia)**

Egyedüli sugárkezelés a primer tumorra (64 Gy/2 Gy vagy 66 Gy/1,8 Gy), valamint az érintett nyirokrégiókra (50 Gy/2 Gy vagy 50,4 Gy/1,8 Gy), kiegészítve a jelentősen megnagyobbodott nyirokcsomókra 10–15 Gy boost-dózissal; vagy kemoterápia egyedül.

**TX-0 Tis és T1-2 intrabronchialis terjedő daganat N0 M0**

*Lehetőségek:*

Önálló brachyterápia hetenként egyszer alkalmazva (korai esetekben)

- 6×5 Gy HDR-brachyterápia (51)
- 5×5 Gy vagy 3×7,5 Gy HDR-brachyterápia (59)

Sebészi beavatkozás után a minimális reziduális betegség ellátása

- 4×5 Gy HDR-brachyterápia hetenként kétszer alkalmazva (46)

Kombinált külső besugárzás és brachyterápia (előrehaladottabb esetekben)

- 3×5 Gy vagy 2×7,5 Gy HDR-brachyterápia (hetente egyszer alkalmazva) és 50–60 Gy külső besugárzás/2 Gy frakció (8, 59).

Jelentős hörgőszűkület esetén érdemes brachyterápiával kezdeni. Ha nincs számottevő hörgőszűkület, akkor konkurrens alkalmazás javasolható: hetente egy nap brachyterápia (pl. péntek), 4 nap (hétfőtől csütörtökig) külső besugárzás (84).

**3.3.3. Rossz általános állapotú beteg**

A daganat inoperábilisnak minősül a beteg rossz tüdőfunkciója, cardiovascularis problémái vagy egyéb okok miatt. Ilyen esetekben a tervezett dózist meg kell adni a makroszkópos daganatszövetre, mert a kezelés sikertelenségének a legfőbb oka a lokális relapsus. Elektív nyirokrégió-besugárzás ugyanakkor nem indokolt, és ezzel a besugárzott térfogat csökken.

Az alábbiakban fel nem sorolt TNM-kategóriák kezelését a betegek rossz általános állapotára való tekintettel nem agresszív módon ajánlatos

folytatni, így az azokra vonatkozó irányelvek tárgyalása döntően a következő, 3.4. pontba tartozik.

**T1-3 N0 M0**

Egyedüli sugárterápia a primer tumorra 64 Gy/2 Gy vagy 66 Gy/1,8 Gy

**T1-3 N1-2 M0**

Egyedüli sugárterápia a primer tumorra (64 Gy/2 Gy vagy 66 Gy/1,8 Gy), valamint az érintett mediastinumra (50 Gy/2 Gy vagy 50,4 Gy/1,8 Gy), kiegészítve a jelentősen megnagyobbodott nyirokcsomókra 10–15 Gy boost-dózissal.

**3.4. Az inoperábilis daganatok nem agresszív, nem sebészi kezelése (III-IV. stádiumok)****3.4.1. Általános elvek**

A nem agresszív sugárkezelés egyrészt feltételezi, hogy a beteg nem részesül kemoterápiában, másrészt a radiogén mellékhatások minimalizálása érdekében a besugárzás térfogatát a lehető legnagyobb mértékben csökkenteni kell. A sugárterápia dózisének redukciója csak igen rossz általános állapotú betegben javasolható, mert jelentősen csökkentheti a túlélés időtartamát.

A palliatív sugárterápia alkalmazása azért indokolt, mert még ilyen célkitűzésű irradiációval is statisztikailag szignifikáns módon javul a betegek túlélése (7). A 3D konformális tervezés csökkenti a toxicitást és növeli a leadható daganatdózist, de ehhez fel kell adni a nyirokrégiók elektív besugárzását (ami növelné a radiogén mellékhatások kockázatát). Ez tehát azt jelenti, hogy ilyenkor a makroszkóposan látható daganatszövetet (a primer tumort és nyirokcsomóáttéteket) látják csak el. Egyelőre azonban nem bizonyított, hogy a fentiekben részletezett sugárterápiás stratégia növeli-e a daganatspecifikus túlélési eredményeket. A bizonyítékok hiánya ellenére a jó általános állapotú beteg magas összdózisú palliatív kezeléséhez minden esetben követelmény a CT-alapú tervezés. Az új frakcionálási sémák és a brachyterápiával történő kombinált alkalmazás eredményességének vizsgálatára további prospektív randomizált tanulmányok szükségesek.

A palliatív célú, tüneteket (köhögés, dyspnoe, posztobstruktív pneumonitis, tüdőcollapsus vagy atelectasia) enyhítő külső sugárkezelés esetén a 40 Gy/2 Gy, illetve a 30 Gy/3 Gy, megszákítás nélkül adott besugárzás hasonló eredményre vezet (a beteg számára a 10×3 Gy kedvezőbb a rövidebb kezelési idő és a hatás gyorsabb kialakulása miatt). Az említetteknel jelentősebb hipofrakcionálás a mellékhatásokat növeli, ezért ne adjunk ilyen módon sugárkezelést. A kemoterápia hozzáadása nem javítja tovább a túlélést az egyedüli sugárkezeléshez képest, és az életminőségre gyakorolt negatív hatása miatt mindig egyedileg mérlegelendő az alkalmazása.

Az endobronchialis brachyterápiával kapcsolatban csak kevés prospektív, randomizált tanulmány ismeretes. A beavatkozás elsősorban az obstrukciós tüneteket javítja, és így ilyen esetekben



indokolt. Obstruktív tünetek esetén az egyedüli külső sugárterápiával vagy az egyedüli brachyterápiával végzett palliáció közül valamivel jobb túlélési eredményre vezet az egyedüli brachyterápia, de statisztikailag nem szignifikáns a különbség. A két módszer kombinálása hosszabb túlélést eredményez, mint egyetlen sugárterápiás modalitás alkalmazása (44, 59).

Ha a „nem agresszív” kezelés során kemoterápiát is adnak, akkor a definíció szerinti „nem agresszivitás” kérdéssé válik. Néha mégis alkalmaznak kevésbé toxikus citosztatikumokat, melyek a tanulmányok többségében statisztikailag szignifikáns módon növelték a túlélést (61, 81), de ugyanakkor a mellékhatások is jelentősnek bizonyultak.

Tumoros eredetű pleuralis folyadékgyülem esetén a betegeket inkább kemoterápiával kezdik kezelni, melyet sugárkezelés követhet. Ez azzal kapcsolatos, hogy az irradiáció effektívebben képes daganatölő hatást kifejteni, illetve a folyadékgyülem a sugárterápia dozírozását nehezíti, így kezelési kontraindikációt jelent. A fájdalmas, T4-es léziók tüneteit inkább egyedüli sugárkezeléssel enyhítik (mintsem egyedüli kemoterápiával), mert az irradiáció az NSCLC-ben gyorsabban hat, mint a citosztatikumok.

Az alábbiakban a beteg általános állapota szerint adjuk meg a kezelési alternatívákat. Nem tudunk kitérni minden lehetséges variációra, ezek hiánya esetén a legközelebbi TNM-kategóriánál leírtak az irányadók.

### 3.4.2. Jó általános állapotú beteg

#### Stádium IIIa, életkor miatt inoperábilis beteg

Egyedüli külső sugárkezelés a makroszkóposan azonosítható daganatos góccokra (64 Gy/2 Gy vagy 66 Gy/1,8 Gy)

#### Stádium IIIa, bulky mediastinalis betegség, occlusio (a mediastinalis nyirokcsomó-biopsia vagy a PET-scan tumorra pozitív)

Kezelési lehetőségek (a makroszkóposan azonosítható daganatos góccokra):

- konkurrens/szimultán radiokemoterápia: heti platinatartalmú kombináció és 64 Gy/2 Gy vagy 66 Gy/1,8 Gy sugárterápia

Fontos, hogy besugárással kezdjük a VCS-szindróma kezelését, mert az NSCLC a kemoterápiára nem reagál olyan jól, mint a besugárással.

- külső besugárással és brachyterápiával (a külső besugárással 40–50 Gy/1,8 Gy vagy 2 Gy napi frakciókban, a brachyterápia 10–20 Gy heti egyszeri 5–7,5 Gy frakcióban)
- egyedüli külső sugárkezelés (64 Gy/2 Gy vagy 66 Gy/1,8 Gy)

#### Stádium IIIb, bulky, pleuralis folyadékgyülem nélkül (a mediastinalis nyirokcsomó-biopsia vagy a PET-scan tumorra pozitív)

Kezelési lehetőségek (a makroszkóposan azonosítható daganatos góccokra):

- indukciós/neoadjuváns + konkurrens/szimultán radiokemoterápia vagy

- konkurrens/szimultán radiokemoterápia: heti platinatartalmú kombináció és 64 Gy/2 Gy vagy 66 Gy/1,8 Gy sugárterápia

A T4 N3 is beletartozik a IIIb. stádiumba. Ha nagyon kevés, reaktívnak látszó pleuralis folyadékgyülem kíséri a daganatot (jelentős a tumorvolumen, a daganat nyomja a mediastinumban a nyirokereket, a thoracocentesis ismételt negatív citológiai eredményt hoz), akkor a beteget IIIb. stádiumként kell kezelni.

#### Stádium IV, kiterjedt betegség, nincsenek lokális tünetek vagy fájdalmas áttétek

Egyedüli kemoterápia, vagy legjobb tüneti ellátás

#### Stádium IIIa és IIIb, tumorra pozitív pleuralis folyadékgyülem

#### Stádium IV, kiterjedt betegség, lokális tünetek vagy fájdalmas áttétek

Csak palliatív céllal alkalmazunk sugárkezelést (fájdalom, obstrukció, vérzés).

A javasolt dózisok a következők:

Primer tumor: 15×3 Gy, de oly módon, hogy az utolsó 5 kezelés során a gerincvelő már ne legyen benne a besugárázott térfogatban (a 22×2 Gy eredményei nem olyan jók, és a beteg számára a hosszú kezelési idő kényelmetlen).

Csontáttét: a beteg várható túlélésétől függ; ha rövid túlélés várható: egyszeri 6–8 Gy (ritkán) vagy 5×4 Gy (inkább), ha hosszabb túlélés valószínűsíthető: 10–12×3 Gy.

Gerincvelő-kompresszió: 10–12×3 Gy.

Solitaer agyi áttét: sztereotaxiás pontbesugárással önállóan, vagy a későbbiekben 15×2 Gy teljes koponya-besugárással.

Multiplex agyi áttétek: 15×2 Gy teljes koponya-besugárással – standard kezelés; 10×3 Gy megengedhető kifejezetten rövid távú, palliatív indikáció esetén; 15×2,5 Gy, ha kiegészítő sztereotaxiás pontbesugárást terveznek a kezelés végére.

### 3.4.3. Rossz általános állapotú beteg

#### Stádium IIIb, bulky

Sugárkezelés (30 Gy/3 Gy-40 Gy/2 Gy, a.-p. és p.-a. irreguláris mezőből)

#### Stádium IV, dyspnoe, posztobstruktív pneumonitis

Sugárkezelés (30 Gy/3 Gy, a.-p. és p.-a. irreguláris mezőből)

### 3.4.4. A külső sugárkezelés után egy éven belül, klinikai tünetekkel recidiváló daganat

A lehetséges tünetek (vérzés, köhögés, dyspnoe, posztobstruktív pneumonitis, tüdőcollapsus vagy atelectasia) elsősorban endobronchialis recidívára utalnak. Ez utóbbira és a körelőzményben szereplő külső besugárással való tekintettel ilyenkor az endobronchialis brachyterápiát általában önállóan alkalmazzák (59, 64, 78, 83). A külső besugárással alkalmazhatóságát a megelőző külső irradiáció összdózisa határozza meg.

A kezelés többnyire palliatív indikációjú (33). Az összdózis és annak megoszlása a brachyterápia és külső sugárkezelés között a megelőző sugárterápia dózistól függ. A recidíva egyedüli brachyterápiájára a következő dozirozási lehetőségek kínálkoznak (59):  $3 \times 7,5$  Gy,  $2 \times 10$  Gy vagy  $4 \times 6$  Gy (valamennyi hetente egyszer alkalmazva). A három frakcionálási séma a lineáris-kvadratikus modell szerint hasonló sugárbiológiai hatású, és nincs olyan evidencia, mely az egyik sémának a másik elé való helyezését javasolná (59). A döntést a mellékhatásoknak a kisebb egyszeri dózisokkal járó alacsonyabb kockázata, de ugyanakkor a bronchoscopos beavatkozások nagyobb gyakoriságával járó kellemetlenségek alapján lehet meghozni.

Amennyiben a fenti recidívák esetén sem külső besugárzás, sem endobronchialis brachyterápia nem jön szóba, akkor esetleg felmerül a műtéti körülmények között végzett interstitialis brachyterápia indikálása.

#### 4. A tüdőrák külső besugárzása

##### 4.1. Céltérfogatok

A céltérfogatok NSCLC esetén a primer tumort (vagy annak helyét) és/vagy a kimutatott/feltételezett nyirokcsomóáttétek régióit foglalják magukban. Az egyes céltérfogatokon belül homogén vagy inhomogén dózisviszonyok előírására egyaránt lehetőség van.

*GTV = gross tumor volume = makroszkóposan azonosítható daganattömeg*

A GTV a makroszkóposan kimutatható primer daganatot, az áttétes nyirokcsomókat és az egyéb áttéteket jelenti az ICRU 50 és 62 definíciója alapján (35, 36). Ha a GTV nem kapja meg a tumorpusztító dózist, az egyet jelent a kezelés palliatív jellegével. A GTV-t nem lehet definiálni akkor, ha a makroszkóposan látható daganatszövetet teljes egészében eltávolították (ilyenkor a műtét előtti képalkotó vizsgálatokon látható daganatnagyság segít a tervezésben). A GTV képalkotással történő meghatározásának módját minden esetben meg kell adni, és minél többféle eljárást alkalmaznak, annál pontosabb a daganat kiterjedésének megállapítása.

A GTV-ben igen egyenetlen a daganatsejtek denzitása, pl. a centrumban általában nagyobb, mint perifériásan, a necrosisokban pedig esetleg egyáltalán nincs is tumorsejt. Ebből a megfigyelésből származik az a legkorszerűbb koncepció, mely a GTV biológiai céltérfogatként (biological target volume = BTV) történő értelmezését javasolja (45). Ez azt jelenti, hogy a besugárzástervezés mind nagyobb pontossága érdekében az anatómiai metszetképalkotó eljárások (CT, MRI) mellett a metabolikus metszetképalkotó módszerek (SPECT, PET) segítségével is meghatározzák a daganat metabolikus, funkcionális, élettani és kóreléttani, genotípusos és fenotípusos jellemzőit (12, 28, 45, 57, 60, 73), és azoknak megfelelő dózisokat írnak elő. A BTV-konceptió alapján történő tervezés érdekében is szükség lenne további PET-készülékek telepítésére az országban.

A tüdő esetében a GTV meghatározásakor nagy problémát jelent az atelectasia, amelyet az anatómiai képalkotó eljárások a daganathoz hasonló módon jelenítenek meg, és így az nem különíthető el biztonsággal a tumortól. Ilyen esetekben kezdetben az atelectasia és a daganatszövet együttesen jelenti a PTV-t, majd kb. 10 kezelés után érdemes kontroll CT-vizsgálatot készíteni. Ennyi idő alatt az atelectasia már oldódik, és pontosabban meg lehet határozni a GTV-t. Ha van rá lehetőség, akkor a PET-vizsgálat az életképes daganatszövet kontúrjának pontos behatárolásával nagyban elősegíti a GTV megjelenítését: a PET felhasználásával készült tervekben a GTV jellemzően kisebb kiterjedésű, mint a hagyományos képalkotó vizsgálatokkal berajzolt GTV (60).

A besugárzástervezés során a GTV meghatározásánál elkövetett hibák általában szisztematikusak, ugyanis a kezelési folyamat során ezeket az adatokat már nem ellenőrzik. Éppen ezért különösen fontos, hogy lehetőség szerint minden módszert felhasználjunk a GTV pontos definiálása érdekében.

*CTV = clinical target volume = klinikai céltérfogat*

A CTV az ICRU 50 és 62 definíciója szerint azt a térfogatot jelenti, amelyben feltételezhető, hogy mikroszkopikus méretű daganatsejtek nagyobb denzitásban vannak jelen (35, 36). A CTV fogalmába tartoznak a GTV környéki lágyszövetek, az N0 nyirokcsomók, illetve a tumorból a nyirokrégiókba drenáló nyirokerekek is. A fentiek alapján a CTV nagyságának meghatározása csupán biológiai faktorok (lokális invazivitás, nyirok- és vénás érberetérés, regionális terjedés, kritikus szervek közelsége stb.) mérlegelésén alapszik. A sugárterápia tervezése szempontjából a tumor környéki mikroszkopikus méretű góccok a legfontosabbak, melyek előfordulása a GTV körül rohamosan csökken. Ez a jelenség teszi lehetővé, hogy a kritikus szervek közelében a PTV (lásd később) nagyságának meghatározásakor kompromisszumokat kössünk. Tüdőrákban a mikroszkopikus méretű daganatsejtek 95%-a a GTV körüli 10 mm-es térfogatban található (27, 40), így ekkora biztonsági zóna felvétele általában elégséges. Ennél nagyobb (individuuálisan meghatározott) értéket kell választani akkor, ha a diagnosztikai CT-felvételén a daganat spiculált felszínű, vagy ha a patológiai metszeten kifejezett limfatikus és vénás invázió jelei láthatók (27).

A csupán mikroszkopikus méretű daganatos góccok jelenléte miatt a CTV megfelelő ellátása a GTV-re előírt dózisoknál kisebb dózisokat igényel. A besugárzástervezéskor a CTV meghatározásánál elkövetett hibák ugyancsak szisztematikusak, mert a kezelési folyamat során ezeket az adatokat sem ellenőrzik.

*PTV = planning target volume = tervezési céltérfogat*

A valóságban elégséges lenne a CTV tumorpusztító dózissal történő ellátása, de a szervmozgások és a

beállítási pontatlanságok miatt ennél nagyobb térfogat besugárzására van szükség, melyet PTV-ként jelölünk. A PTV geometriai fogalom (16, 17, 35, 36, 56), és magában foglalja a szervek belső elmozdulásából (internal margin = IM) és a naponkénti beállítási pontatlanságból (set-up margin = SM) eredő hibák következményeként azt a biztonsági zónát, melyet a CTV köré kell tervezni ahhoz, hogy a GTV és a CTV az előírt napi dózist biztonsággal megkapja. A szervek belső elmozdulásából adódó céltérfogat az internal target volume (ITV), amely a CTV és az IM által körbehatárolt térfogatnak felel meg. Ha ehhez az SM által bezárt térfogat is hozzáadódik, akkor megkapjuk a PTV-t. Az elmondottak alapján a PTV nem foglalja magában sem a lateralis penumbra (félárnyék) nagyságára, sem az adott sugárzás mélyégi dóziszeloszlására vonatkozó információkat.

A tüdődaganatok esetében a belső elmozdulások a következő tényezőkből tevődnek össze: a légzés (elsősorban), az artériás, vénás és a nyirokeringés, a szív ciklus változásai, a daganat térfogatának csökkenése vagy növekedése, valamint a testsúly változásai. A beállítási pontatlanság két legfontosabb tényezője a naponkénti kezelést végző asszisztencia munkavégzésének színvonala és az immobilizáció módja (Magyarországon a kézirat leadása idején sehol sem történt eszközös testrogzítás a tüdőrák kezelése során).

A CTV körül az IM-ből és az SM-ből adódó biztonsági zónát a belső és a set-up mozgások lehetséges térbeli irányai alapján lehet megadni (18. táblázat). Az IM (5 mm – 25 mm) és az SM (8 mm – 16 mm) együttesen minimálisan 1–1,5 cm-t jelentenek a CTV körül, melynek értéke függ a besugárzandó térfogat elhelyezkedésétől is. A tüdő esetében legjelentősebb elmozdulás a rekesz közelében figyelhető meg, s ennél lényegesen kevesebb a mediastinum és a hilus környékén. A gyakorlatban fel kell készülni a legrosszabb lehetőség bekövetkeztére is, ezért a biztonsági zóna becslését a legkedvezőtlenebb viszonyokra vonatkozóan (maximális belső mozgás és maximális beállítási pontatlanság) is el kell végezni (ami akár 4 cm is lehet a 18. táblázat adatai alapján).

A PTV definiálása mindig kompromisszum, ugyanis ha túlságosan nagy, akkor a mellékhatások növekednek, ha pedig túlságosan kicsi, akkor veszélybe kerül a daganatkontroll. A kisebb PTV definiálására irányuló kompromisszum az életfontos szervek (pl. gerincvelő) közelében fogadható el. A PTV meghatározásánál ki kell használni az olyan előnyös szituációkat, amikor bizonyos anatómiai képletek (pl. csont) elhelyezkedése miatt nem lehetséges további daganatos propagatio (a csontba is betérjedő daganat ugyanakkor a tüdő tumor gyors csontvelői terjedése következtében a légyszöveti mikroszkopikus terjedéshez képest kiterjedtebb CTV meghatározását teszi szükségessé).

A PTV megfelelő ellátásánál elsősorban random hibák keletkezhetnek (szervmozgások), de az emberi tényezők miatt szisztematikus hibák (pl. SM) előfordulására is bőven adott a lehetőség. Az alábbiakban az NSCLC kezelése során leggyakrabban besugárzott céltérfogatok (CTV, PTV) standard határait adjuk meg.

#### 4.1.1. A mediastinalis PTV standard határai

**Oldalsó határ:** a csigolyák processus transversu-sainak szélső pontjain vezetett sík (benne van a biztonsági zóna), az azonos oldali hilust (+ a biztonsági zónát) bele kell venni. Azokon a területeken, ahol a nyirokcsomóáttétek a jelzett térfogat határait a műtét előtt megközelítették vagy meghaladták, a biztonsági zónát növelni szükséges.

**Felső határ:** attól függ, hogy milyen magasságban volt a legfelső, szövettanilag érintett mediastinalis nyirokcsomó (+ a biztonsági zóna).

**Alsó határ:** a szív miatt különösen fontos a legszűkebb határ megválasztása. Emellett az is elvárás, hogy a #7 nyirokcsomó csoport benne legyen a PTV-ben, ezért ha nincs subcarinalis érintettség, akkor a carina alá 4 cm-rel (többség) vagy 5 cm-rel (90) teszik a határt, és ebben már benne van a biztonsági zóna is; ha subcarinalis érintettség kimutatható, akkor a legalsó pozitív nyirokcsomó (+ biztonsági zóna) síkja képezi a mezőhatárt.

#### 4.1.2. A mediastinalis és az azonos oldali supraclavicularis PTV standard határai

- a mediastinalis határokat lásd a 4.1.1. pont alatt
- az azonos oldali supraclavium (magában foglalja az infraclavicularis terület egy részét is) határai (a biztonsági zónát is beleértve):

**felső határ:** a gégeporc alsó éle

**mediális határ:** a csigolyatestek ellenoldali kontúrja (megfelelően választott sugárirányok segítenek a tervezés során a gerincvelő tolerancia dózisének betartására)

**oldalsó határ:** az acromioclavicularis ízület

**alsó határ:** 1 cm-rel a clavícula alatt

#### 4.1.3. A CTV és a PTV határai a posztoperatív tumorágy-besugárzás során

Pozitív reszekciós vonal vagy a műtét előtt kimutatható tumoros mellkasfali érintettség esetén az egész tumorágyat be kell sugárzni a posztoperatív ellátás során. Problémát jelenthet a gerincvelő közelében levő tumorágy/pozitív sebszél ellátása. Még ilyenkor sem szabad túllépni a gerincvelő tolerancia dózisének (39), és ezért alacsonyabb össz-dózist kell választani (bizonyos mértékig feláldozva a daganatkontroll valószínűségét) vagy (inkább) a külső fotonbesugárzást elektronsugárzással, esetleg interstitialis brachyterápiával kombinálják.

18. táblázat.  
Az IM és az SM maximális elmozdulásai az egyes szerzők szerint

	Az IM maximális elmozdulásai (mm)			
	superior-inferior	jobb-bal	a.-p.	
Moyers (56)	10–25	5–10	5–10	
Ekberg (16, 17)	12	5	5	
	Az SM maximális elmozdulásai (mm)			
	superior-inferior	jobb-bal	a.-p.	transversalis (ferde mezőknél)
Ekberg (16, 17)	16	16	8	16

CTV: a műtét előtti CT-n látható daganat (GTV) területe + a lehetséges mikroszkopikus terjedés miatt kb. 10 mm (a pozitív reszekciós vonal környékére különös gonddal kell figyelni)

PTV: CTV + biztonsági zóna (IM + SM)

#### 4.1.4. CTV és PTV nem operált esetekben

CTV: a CT-n látható daganat (GTV) területe + a lehetséges mikroszkopikus terjedés miatt kb. 10 mm.  
PTV: CTV + biztonsági zóna (IM + SM).

Amennyiben indukciós/neoadjuváns kemoterápia hatására megkisebbedik a tumor, akkor is az eredeti GTV kiterjedése alapján kell a céltérfogatot berajzolni, mert lokálisan maradhatnak vissza mikroszkopikus méretű daganatsejtcsoportok. Ha a nyirokrégiók és a primer tüdődaganat együttes besugárzása a cél, akkor általában bonyolult, több mezős tervezés szükséges.

#### 4.2. Kritikus szervek

Kritikus szerveknek (organs at risk = OAR) nevezzük a sugárzás szempontjából különösen érzékeny szerveket (35, 36). A sugárterápia szempontjából a gyorsan és a lassan megújuló szövetekben jelentkező sugárkárosodások egyaránt problémát jelentenek.

A gyors megújulású szövetek néhány óra vagy nap alatt újulnak meg, és általában hierarchikusan szervezettek. A hierarchikus szervezethez azt jelenti, hogy csak a szövet őssejtjei képesek önmaguk reprodukálására. Az őssejtek olyan praecursorokat hoznak létre, melyekből gyors osztódás révén a szövet funkcióját ellátó, érett sejtek alakulnak ki. Ilyen szövetek találhatók a bőrben, a mucosában és a vérképző rendszerben.

A gyors megújulású szövetekben kialakuló sugárkárosodások a rövid élettartamú kritikus sejtek (pl. vérképző őssejtek, basalsejtek) sérülése következtében lépnek fel. E korai sugárkárosodások latenciaideje rövid: napokban, hetekben mérhető. Nem túl nagy mértékű (az őssejt-populációt el nem pusztító) sugársérülést követően a hatások (a sugárterápia szemszögéből mellékhatások) átmenetiek. A regenerálódás már a sugárkezelés alatt megindul, s a gyógyulás után patológiai eltérés nem mutatható ki. A céltérfogat ismételt sugárkezelésekor a korábbi dózis elméletileg újból leadható lenne. Ezt azonban általában nem lehet megtenni, mert a céltérfogatban későn reagáló kritikus sejtek is vannak.

A lassú megújulású szövetek hosszú idő alatt (ez akár éveket is jelenthet) újulnak meg, és flexibilis szervezethez mutatnak. A flexibilis szervezethez azt jelenti, hogy a funkcionálisan érett sejtek közvetlenül az őssejtekből képződnek, de az érett sejtek – bizonyos körülmények között – dedifferenciálódás révén képesek az őssejt-pool megújítására is. Ilyenek a tüdő, a központi idegrendszer, az idegek, a szív egyes szövetei stb.

A lassú megújulású szövetekben kialakuló késői sugárkárosodások a viszonylag hosszabb élettartamú kritikus sejtek sérülése következtében lépnek fel, és 6 hónaptól akár 10 éven túli latenciával manifesztálódnak. A kritikus sejtek egy ré-

sze speciálisan szervezett parenchymasejt. Ezen a sejteken kívül valamennyi vaszkularizált szövetben kritikus sejteknek számítanak a kapillárisok endothelsejtjei és a kötőszövet fibroblastjai. Ha az endothelsejtek a sugárzás hatására elpusztulnak, akkor az ér lumen összeesik. Ez a későbbiekben érelzáródást, thrombosit eredményezhet, az érgomolyagok kiegyenesednek, kanyargósságuk megszűnik. A fibroblastok károsodása – a sejtpusztulás mellett – tartósan fokozott aktivitással jár (a kollagéntermelő gén expressziója fokozódik), ami kötőszövet-szaporulatot eredményez.

A késői károsodások általában kumulatívak, permanensek, progresszívak (későbbi időpontban vizsgálva ugyanazon beteget, a károsodások kifejezettebbek, mint korábbi időpontban). Az elváltozásokat patológiai eltérések mindig kísérik, de azok nem kórjelzőek a sugárhatásra. Az adott szervre/szövetre jellemző őssejtek pusztulásából eredő késői mellékhatások kialakulására az adott szerv korai károsodásának mértékéből általában nem lehet következtetni. Bizonyos esetekben azonban igen, pl. a fibroblastok, erek súlyos korai károsodását követően nagyobb gyakorisággal lépnek fel késői kötőszöveti és érkárosodások (fibrosis, teleangiectasia stb.). A késői sugárkárosodás fellépése sem zárja ki egyértelműen a céltérfogat újbóli besugárzását, ami azzal magyarázható, hogy a későn reagáló szövetek is képesek bizonyos mértékig megújulni. A regenerálódás a korábban leadott (egyszeri és össz-) dózis nagyságától, a kialakult sugárkárosodás mértékétől és a sugárkezelések között eltelt időtől függ: a megújulás valószínűbb kisebb (egyszeri és össz-) dózisok, illetve kisebb mértékű károsodás után, valamint a sugárkezelések közötti hosszabb időintervallumot követően.

A tüdőrákok besugárzása során a legfontosabb kritikus szervek a tüdő, gerincvelő, a szív, a nyelőcső, de emellett a plexus brachialis esetleges károsodásával is számolni kell. A tervezés során a metszetképalkotó eljárások segítségével meg kell határozni a kritikus szerveket és (a PTV-hez hasonlóan) az IM, valamint az SM hozzárendelése révén a tervezési kritikus szerveket, az ún. planning organs at risk-et is (amelyek értelemszerűen nagyobbak, mint az OARs). A tervezési OAR-ek meghatározását a világon ez idő szertint sehol sem végzik el rutinszerűen.

#### 4.3. A beteg előkészítése

A beteg sugárkezelésre történő előkészítése a stádium pontos meghatározásával kezdődik. Ezt követi a kísérőbetegségek felmérése, a sugárkezelés ugyanis nem kezdhető el bizonyos körképek megléte esetén. Ezek között leggyakrabban a pleurális folyadékgyülem és a mellkasi gyulladás (pl. tályog, aktív tüdő-tbc) szerepel. Az inaktív és az antituberkulotikumokkal kezelt tbc-s beteg sugárkezelése ugyanakkor elvégezhető. Sugárterápiás ellenjavallatot jelent a rossz hematológiai status is (hemoglobin < 100 g/l, fehérvérsejtszám < 2,5 g/l, trombocytaszám < 100 g/l).

A besugárzás tüdőfunkciót csökkentő hatása miatt elengedhetetlen a tüdőfunkció aktuális meghatá-

rozása. Magyarországon elsősorban a FEV1 és a populáció átlagához képest számított %-os FEV1 meghatározását végzik el, a CO-diffúziós kapacitás mérése egyelőre még nem terjedt el. Ha a tüdőfunkció nagyon rossz, akkor ki kell mondani a beteg funkcionális besugározhatatlanságát. Az alacsony (700 ml vagy 30% alatti) FEV1-es betegekben a sugárkezelés térfogatát mindenképpen csökkenteni kell, amire a 3D CT-alapú tervezés a legalkalmasabb (a dóziscsökkentés nem fogadható el). Mérlegelendő a besugárzott térfogat redukciója 1200–1700 ml (40–50%-os) FEV1 mellett is. A tüdőfunkció beszűkülése esetén a kemoterápiás gyógyszerek dózísát is csökkenteni szükséges vagy a beteg állapotának megfelelő citosztatikumokat kell választani. A tüdő perfúziójának pontosabb felmérése érdekében perfúziós tüdőszcintigráfiát is ajánlatos végezni a műtét és a sugárkezelés előtt (49, 50). Ennek lelete azonban csak tájékoztató jellegű, ugyanis a tervezés különböző lépéseinél elsősorban a FEV1-értékek orientálnak, és nem az esetleges perfúziócsökkenés kiterjedése vagy elhelyezkedése.

#### 4.4. A külső besugárzás technikai kivitelezése

##### 4.4.1. Besugárzó készülék

A külső besugárzás technikai kivitelezésének átlomását a 12–16. ábrán mutatjuk be. A tüdőrákok kezelése során lineáris gyorsító használata kívánatos, a kobaltenergia nem ajánlott (63). A telekobalt-készülék ritkán, palliatív célkitűzésű kezelésekre alkalmazható lehet, így mellkasfalközeli daganat vagy sulcus superior tumor besugárzására. Ezeket az elveket egyelőre hazánkban nem lehet következetesen megvalósítani, mert nincs kellő sugárterápiás kapacitás, illetve 9 (az elmúlt évtizedben vásárolt és lecserelésre váró) telekobalt-berendezés működik az országban.

##### 4.4.2. Tervezési CT-vizsgálat

Minimális elvárás a CT-alapú 2D tervezés, illetve kuratív célkitűzés esetén a 3D tervezés. A terve-

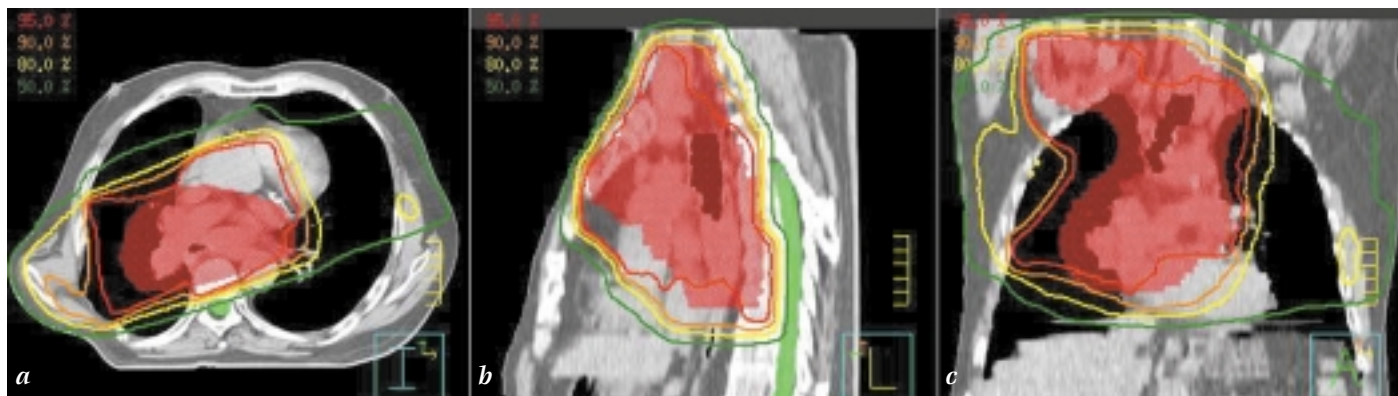
zéshez az egész tüdővolument magában foglaló, legalább 1 cm-es léptetésű, vagy spirál CT-felvételek készítése szükséges (12a. ábra). Ha nincs túlértékesség, a CT-vizsgálatot célszerűen kontrasztanyaggal végezni, ami ugyan kis mértékben megváltoztatja a denzitásvizonyokat, de ezt elenyésztő a segítségével nyerhető anatómia információ pontossága.

A CT-vizsgálat alatt a beteg a hátán fekszik, karjait a feje felett összefogja. Ha megoldható, hogy a karok ne legyenek útban a besugárzás során, akkor ennél biztonságosabb fektetés és karpozíció is alkalmazható. Belégzésben célszerű a tervezési CT-vizsgálatot készíteni, ezzel ugyanis a besugárzott tüdőtérfogat mennyisége csökkenthető (ezt követően a szimulálást és a kezelést is hasonló légzési fázisban, illetve testhelyzetben kell végrehajtani). Az ily módon elkészített tervezési CT-vizsgálat nem alkalmas a legrosszabb szituáció („worst case”) elemzésére, ugyanis a beteg legelőnyösebb pozícionálását tükrözi. Amennyiben valamiért nagyon fontos a legrosszabb szituáció vizsgálata, akkor kilégzésben is kell CT-vizsgálatot végezni. Ezt követően a „worst case” elemzése céljából a belégzési CT alapján elkészített, és elfogadott tervet a kilégzési CT-vizsgálat adataival is le kell futtatni.

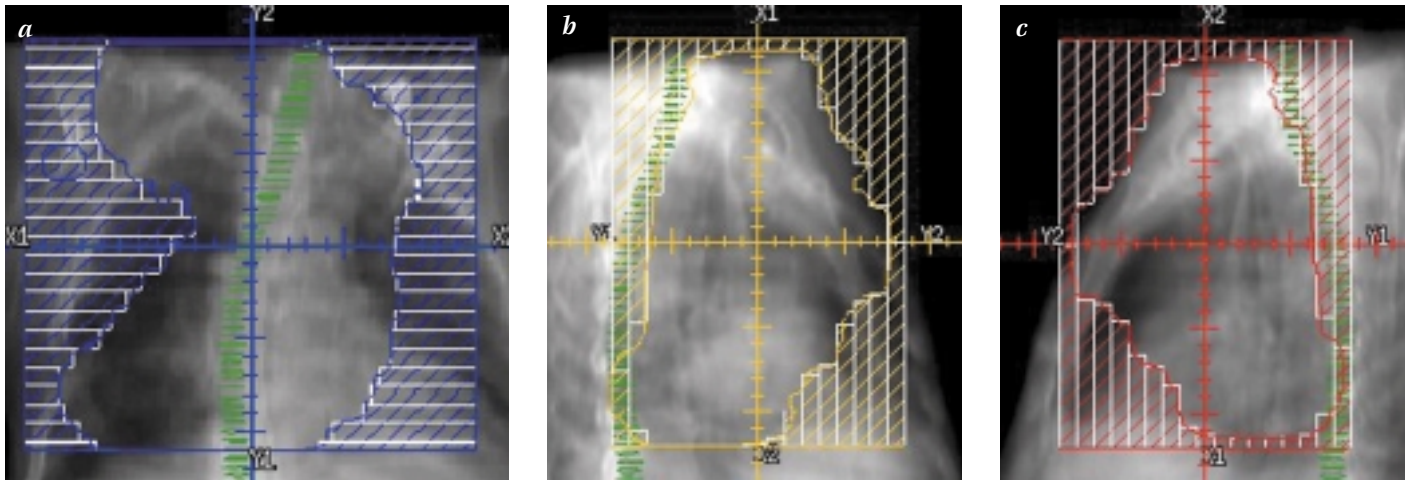
##### 4.4.3. Valódi szimulálás

A valódi szimulálásra először a tervezési CT készítése előtt kerül sor annak érdekében, hogy a tervezésnél felhasználható külső jelzéseket, referenciapontokat megjelöljék és dokumentálják (a beteg bőrén és röntgenfilmen). Ezt követően a tervezési CT-vizsgálat a szimulálással azonos testhelyzetben és azonos légzési fázisban (belégzésben) történik. A besugárzástervezés után a jelenlegi gyakorlat szerint mindig sor kerül egy újabb (második) szimulálásra, melynek során a leendő mezőket röntgenátvilágítással ellenőrizzük (14. ábra). A legfontosabb kritikus szerv, a gerincvelő elhelyezkedésével kapcsolatban tájékoztatósi alapnak tekinthető, hogy ha a mező hátsó széle a

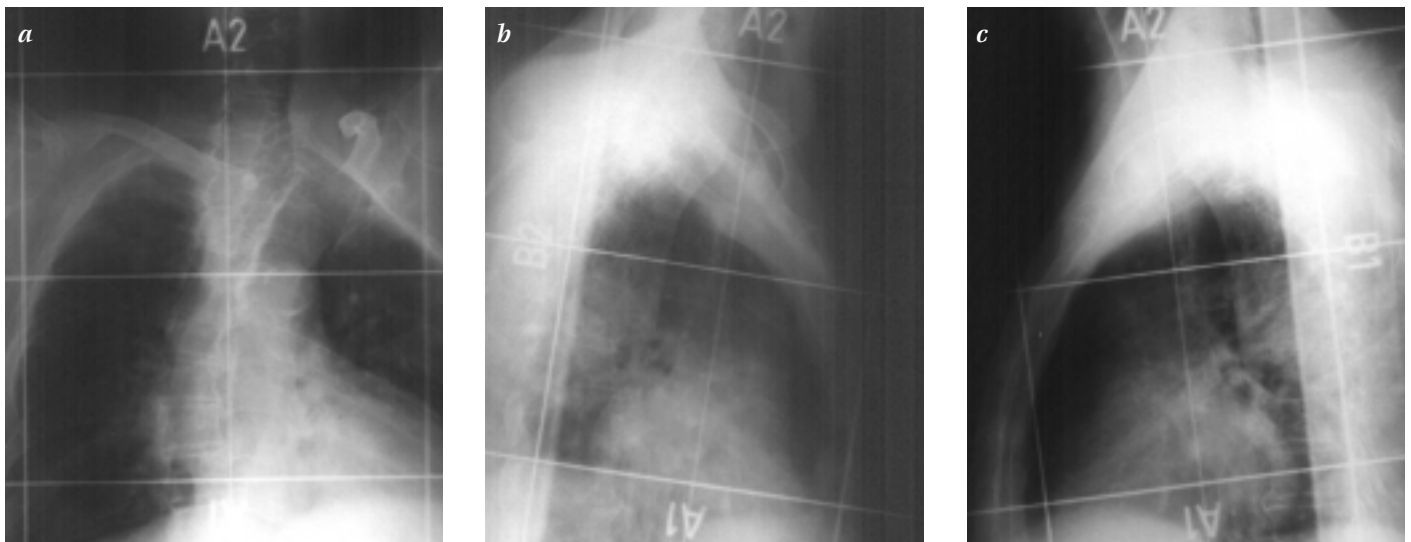
12. ábra. CT-alapú, 3D besugárzástervezés dóziseloszlása egy transaxialis (a), sagittalis (b) és coronalis (c) síkban. A betegnek inoperábilis, nem kissejtes, jobb felső lebenyi tumora és mediastinalis nyirokcsomóái voltak (T3 N2). Az 1 cm-es biztonsági zónával megrajzolt tervezési céltérfogat (PTV, piros terület) a jobb felső lebenyt és a jobb hilust, a felső mediastinumot és a jobb supraclaviumot foglalta magában. A gerincvelőt zöld színnel jelöltük. A három mezős (egy elülső 345° irányából, egy jobb oldali 250° irányából és egy bal oldali 70° irányából belépő mező) besugárzási terven az izodózisgörbék (95%, 90%, 80% és 50%) elhelyezkedése alapján a PTV-nek a 95%-os izodózisgörbével történő lefedése gyakorlatilag teljesnek látszik, s ugyanakkor a gerincvelő kívánatos védelme (50% alatti dózisérték) biztosítható.



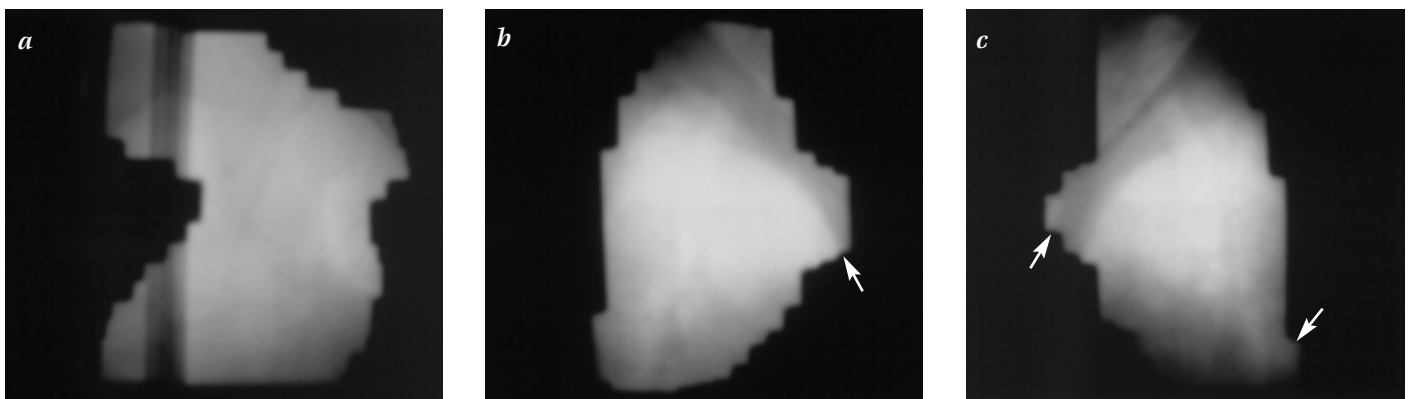
13. ábra. A besugárzási viszonyok virtuális szimulációja. Az elülső (a), jobb oldali (b) és bal oldali (c), multileaf-kollimátorok segítségével kialakított, három különböző irreguláris mező közepét centiméterbeosztású szálkereszt jelöli. Az ábrán a PTV-t nem jelenítettük meg (ezt mindhárom mező lefedi), míg a legfontosabb kritikus szerv, a gerincvelő helyzetét a pontos tájékozódás érdekében zöld színnel jelöltük. Az X a mellérendelt 1-es és 2-es számokkal a kollimátorszárnyakkal kialakított mezőoldalakat jelöli, az Y-indexek pedig a multileaf-kollimátort nem tartalmazó mezőoldalakra utalnak. A képeken jól látható, hogy a fehér kontúrú kollimátorszárnyak segítségével a gerincvelő védelme hatékonyan megvalósítható. A b. és c. ábrán bemutatott mezők megfelelő kialakítása céljából a multileaf-kollimátor helyzetét 90°-kal el kellett forgatni az a. ábrán látható állapothoz képest.



14. ábra. A betegkezelés előtti, valódi szimulálás. Az ábrán az elülső (a), a jobb oldali (b) és a bal oldali (c) mező röntgenátvilágítás segítségével végzett, 2D szimulálásának felvételei láthatók. Az eredeti (a kollimátorszárnyakkal még nem módosított) téglalap formájú mező határait az ábrák széleihez legközelebb eső, fehér vonalak jelölik. Az ábra jól dokumentálja, hogy a módszer a virtuális szimulációnál (13. ábra) kevésbé alkalmas az anatómiai viszonyok és az irreguláris mezőforma pontos megjelenítésére, hiszen az átvilágítás a kollimátorszárnyak helyzetének reprodukálása nélkül történik.



15. ábra. Az ábra az elülső (a), a jobb oldali (b) és a bal oldali (c) mezőnek a betegkezelés alatt készített digitális mezőellenőrző (verifikációs) felvételeit mutatja be. Az a. ábrán látható sötétebb sáv a besugárzóasztal fémmezejének az árnyéka, mivel ennek a mezőnek a kilépő sugárnyalábja az asztal szerkezeti elemein is átmegy. A b. és c. ábrán rögzített mezőalak különbözik (nyílak) a megfelelő virtuális szimulációval nyert alaktól (13b, c. ábra). A kismértékű eltérés azzal kapcsolatos, hogy mechanikai hiba miatt pontatlan volt a kollimátorszárnyak beállítása. Ilyen hibák észlelését követően a kezelést meg kell szakítani, és a besugárzás folytatása előtt a kollimátorszárnyakat megfelelő módon kell pozicionálni.



háti csigolyák gyökertalpai előtti síkban helyezkedik el, akkor a gerincvelő már biztonságosan kimarad a besugárzási mezőből (55).

A szimulátor-berendezéssel végzett valódi szimulálásról tudnunk kell, hogy ezzel az eljárással a 3D besugárzási problémát, illetve a 3D besugárzás-tervezés eredményét végső soron csak 2D-ben tudjuk ellenőrizni.

#### 4.4.4. Besugárzástervezés és virtuális szimulálás

A tervezés a PTV, valamint a kritikus szervek kontúrozásával kezdődik (célszerűnek látszana a GTV és a CTV definiálása is, de erre nem kerül sor minden esetben). A komplikációs valószínűség becslése érdekében a kritikus szervek teljes térfogatát és esetleg egyes részeit (pl. szívkamrák, pitvarok stb.) külön-külön is jelölni kell (12. ábra).

A maximálisan megengedett dózishomogenitás a PTV-n belül +7% és -5% között lehet (35), melynek elérése érdekében néhány alapelvet figyelembe kell venni (3, 4, 6, 7, 21, 26, 63). Így nem szabad napi egy mezőből sugarazni, illetve gerincvelőblokkot használni a p.-a. mezőben. A dózisszámítás módját (inhomogenitás-korrekcióval vagy anélkül) minden esetben meg kell adni, mert inhomogenitás-korrekcióval készült tervezés esetén a dózisos akár 10%-kal is magasabbak lehetnek, mint a korrekció nélkül készült tervekben. A jelenséget először 1984-ben, majd azt követően többször is részletesen elemezték (18, 62). A terveket célszerű inhomogenitás-korrekcióval és anélkül is elkészíteni, de a sugárterápia várható hatása és mellékhatása szempontjából a dózisértékeket az inhomogenitások korrekciója nélkül kell figyelembe venni. A normális szövetek késői sugárkárosodásának kivédése érdekében az egy-szeri frakció dózisa kuratív kezelésnél csak  $\leq 2$  Gy lehet.

A besugárzási terv helyességét a dóziseloszlás képi megjelenítésén kívül (12. ábra) numerikus formában is értékelni kell (16. ábra). A képi megjelenítés elsősorban a besugárzási irány, mezőméret/alak, sugárzásmódosító eszközök stb. megválasztásában segít, viszont a terv elfogadásával kapcsolatos végső döntést csak a numerikus adatok alapján lehet meghozni. Ez azzal kapcsolatos, hogy a vizuális értékelés nem képes a pontos dóziszviszonyok ellenőrzésére, ugyanis a kis térfogatok dóziszviszonyait a szem ellenőrzése mellett nem lehet korrekt módon megítélni.

A besugárzási terv elkészítése után a modern besugárzástervező rendszerekben mód van az ún. virtuális szimulálásra is. Ennek során a CT-felvételek és a besugárzási adatok alapján a besugárzási körülmények 3D rekonstruálása (13. ábra) történik meg. Ez annak a képnek a megjelenítését eredményezi, melyet a besugárzás kivitelezése során a majdani mezőellenőrző felvételeken ténylegesen látni fogunk. A virtuális szimulálás óriási előrelépés a hagyományos (valódi) 2D szimuláláshoz képest, ugyanis a besugárzási körülményeket térben jeleníti meg.

#### 4.4.4.1. A fontosabb kritikus szervek megengedett sugárterhelése kemoterápia nélkül, konvencionális frakcionálással

A tüdőrákok kezelésénél a leggyakrabban előforduló, meghatározó probléma a citosztatikumok radiogén sérüléseket potenciózó hatása. Az alábbiakban megadott dózisértékek kemoterápia vagy egyéb rizikótényezők nélküli, konvencionális frakcionálással végzett sugárkezelésre vonatkoznak.

##### Tüdő

A tervezésnél elméletileg 0%-os késői komplikációs valószínűség elérése a cél. Ez akkor lenne megvalósítható, ha a 20 Gy-t (a pneumonitis küszöbdózisát) a teljes tüdőtérfogat < 22%-a kapná meg (31). Az említett ideális célnél sokkal reálisabb a 7% alatti komplikációs valószínűség elfogadása, amihez a tüdőtérfogat 22–31%-a kaphatja meg a 20 Gy-t. Az ellenoldali tüdő maximális kímélésére kell törekedni.

##### Gerincvelő

A maximálisan megengedett sugárterhelés nagysága 45 Gy (90). A gerincvelő repairje kétfázisú, mely egy 1,5 és egy 6 órás félidejű mechanizmus szerint játszódik le. Így a gerincvelőt is tartalmazó PTV esetén még a 6 órás időkülönbséggel végzett hiperfrakcionálás sem teljesen megnyugtató. A plexus brachialis sugárérzékenysége a gerincvelőével lényegében azonos.

##### Szív

A szív egyharmada 50 Gy-vel, kétharmada 45 Gy-vel, egésze 36 Gy-vel terhelhető (11, 19). A szív-károsodás kialakulásáért elsősorban a kamrákat ért sugárzás tehető felelőssé.

##### Nyelőcső

A nyelőcső lehetséges sugárterhelésének előírásánál a  $TD_{5/5}$  alatti késői komplikációs (strictura és/vagy perforáció) kockázatot lehet megengedni. Ez erősen függ a besugárzott nyelőcsőszakasz hosszától, így egyharmadának, kétharmadának, illetve teljes hosszának besugárzása mellett 60 Gy, 58 Gy, illetve 55 Gy dózis adható (11, 14, 19). A jelen tanulmány szerzőinek tapasztalata szerint ezekkel a dózisértékekkel a prognosztizált 5%-nál magasabb a komplikációs valószínűség, tehát szorosabb dóziskorlátok betartását javasoljuk.

#### 4.4.4.2. A fontosabb kritikus szervek megengedett sugárterhelése agresszív kemoterápia és konvencionális frakcionálás mellett (71).

Azonos oldali teljes tüdő: 10 Gy; ellenoldali tüdő 20–30%-a: 1,5 Gy; gerincvelő: 36 Gy; egész szív: 36 Gy; nyelőcső: 45 Gy (10 cm kaphat 60 Gy-t, 5 cm pedig 65 Gy-t).

#### 4.4.5. A sugárterápia javasolt összdózisa

Mindenekelőtt hangsúlyozni szükséges, hogy valamennyi dózisérték inhomogenitás-korrekció

nélkül értendő. A posztoperatív adjuváns besugárzás standard dózisa 50 Gy, melyet 5–15 Gy boost-dózissal kell kiegészíteni R2-reszekció, pozitív reszekciós vonal, műtét előtt kimutatható mellkasfali érintettség és nyirokcsomótokon túli daganatterjedés mellett. Inoperábilis esetekben az irradiáció dózisa 60–70 Gy (jellemzően 64–66 Gy). A besugárzás dózisa ilyenkor attól is függ, hogy naponta egyszer vagy kétszer kezelik-e a beteget. Napi 1,8–2 Gy esetén nem lehet kevesebbet adni, mint 64–66 Gy, ha naponta kétszer 1,2 Gy-t kap a beteg, akkor 68–69 Gy az ajánlott összdózis.

#### 4.4.6. A kezelés kivitelezése

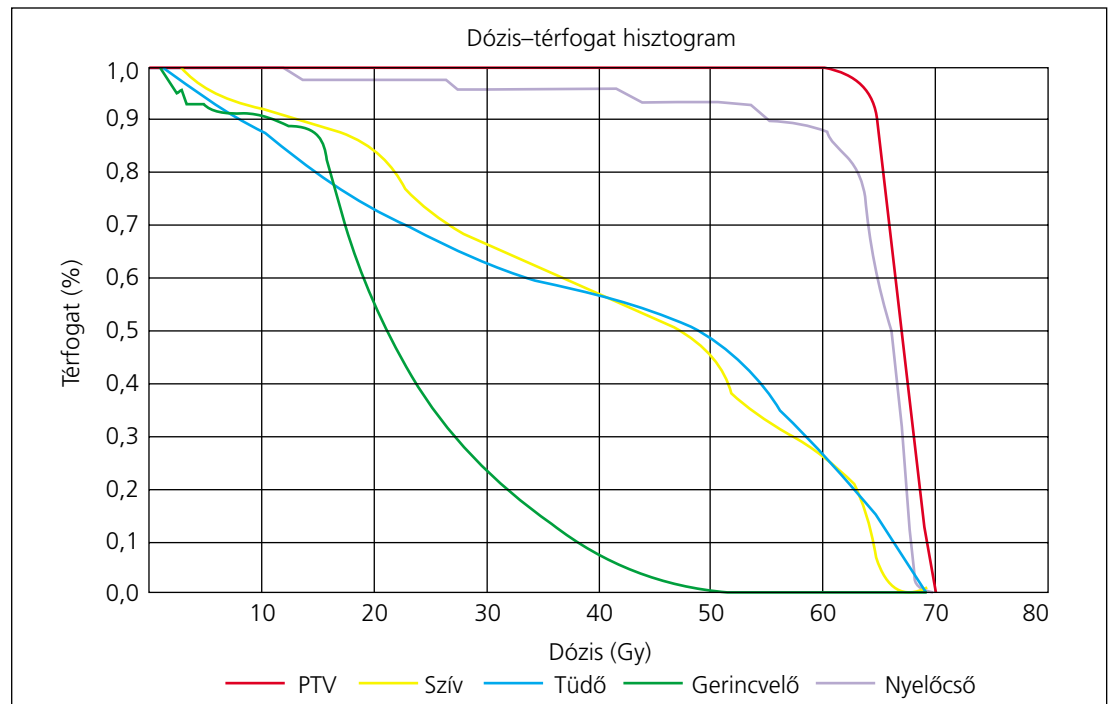
Belégzésben történik, melynek szóbeli vezénylését (megfelelő dózisteljesítményű gyorsító esetén) az asszisztencia legegyszerűbben a besugárzó helyiségen kívülről oldja meg (99). A kezelés során elengedhetetlen a röntgenfilm segítségével vagy digitális úton regisztrált mezőellenőrző-felvétel (15. ábra) készítése, melynek egyeznie kell a virtuális (13. ábra) és a valódi szimulálás felvételeivel (12. ábra).

#### 4.4.7. A szerzők munkahelyein végzett standard külső besugárzási tevékenység

A Beth Israel-gyakorlat (68) szerint 2D tervezés esetén, napi egyszeri kezelésnél irreguláris a.-p. és p.-a. mezőből 36 Gy-t adnak le, majd ezt követően egy anterior és két ferde posterior mezőt használnak. 50 Gy felett csak a makroszkóposan azonosítható daganatot sugarazzák be vagy két ferde mezővel vagy egy kombinált (oldalsó + ferde), az aktuális helyzetnek megfelelő mezőelrendezéssel. Ha napi kétszeri kezelést alkalmaznak, akkor 39 Gy-ig a.-p. és p.-a. mezőt használnak, majd a daganatra szűkítenek. 3D tervezés esetén korábban kezdik el alkalmazni az opponáló mezők helyett a CT alapján tervezett mezőket.

Essenben a betegek 95%-át klinikai tanulmányok keretében kezelik. 29 Gy-ig individuálisan blokkolt a.-p. és p.-a. mezőkkel kezdenek, majd 30–45 Gy között a.-p. és dorsalis, gerincvelőt kímélő ferde mező(k)re váltanak. 46–60 Gy között 3D tervezett, szűkített, ventralis és dorsalis mezők jönnek szóba, 60 Gy felett további, kétlépcsős mezőszűkítés következik (56 Gy-nél, majd 60 Gy-nél).

16. ábra. A besugárzási terv numerikus ellenőrzése. Az ábrán látható görbék azt jelenítik meg, hogy a PTV, valamint a kritikus szervek térfogatának milyen hányadát éri a vízszintes tengelyen feltüntetett dózissal nagyobb terhelés. A dózis-térfogat-hisztogramok a PTV (piros), a nyelőcső (lila), a szív (sárga), a tüdő (kék) és a gerincvelő (zöld) dózisterhelését mutatják be. Az egyes kritikus szerveknél a 100% (1.0 a függőlegesen tengelyen) a megfelelő szervek a besugárzási mezők által exponált részét jelenti. Ez a nyelőcsőnél a szerv 2/3 része, a szív és a tüdő teljes térfogata, illetve a gerincvelő 20 cm-es szakasza. A PTV 95%-a megkapja az előírt dózist (64 Gy-t), de a kritikus szervek terhelése is jelentős. A besugárzási mezőkben levő 2/3-nyi nyelőcsőrész térfogatának 90%-a 58 Gy sugárterhelést kap (a késői mellékhatások kockázata 5%). A szív sugárterhelése is számottevő, hiszen térfogatának 56%-át éri 40 Gy feletti dózis (a késői mellékhatások kockázata 5% körüli). A tüdő másodfokú vagy annál nagyobb radiogén sérülésének kockázata (a SOMA-skálán) meghaladja a 36%-ot, mivel az egész tüdőtérfogat 70%-a részesül 20 Gy feletti dózisban. A gerincvelő mintegy 4%-ának nagyobb 45 Gy-nél a sugárterhelése, ami csupán minimális (néhány tized %), de reális radiogén sérülési kockázatot jelent. A numerikus értékelés alapján ezt a tervet el kell vetni, mert a tüdő és a gerincvelő sugárterhelése elfogadhatatlan. E két kritikus szerv kímélése érdekében a kompromisszumos PTV-definiálás lehet a megoldás (pl. a jobb supraclavium elektív besugárzásának feladása, a biztonsági zóna csökkentése stb).





Hazai protokollként 30–36 Gy-ig opponáló mezőket javasolunk (így kímélhető meg legjobban a tüdő), majd CT alapján készült 2D/3D tervezést az előírt dózisig.

## 5. A TÜDŐRÁK BRACHYTERÁPIÁJA

A tüdődaganatok legnagyobb része jelentős sugárterápiás dózisokat igényel a lokális-regionális kontroll eléréséhez. Ezek a dózisok gyakran magasabbak annál, mint amennyit a normális szövetek elviselnének. A normális szövetek megkímélésére alkalmas a brachyterápia, ugyanis a gyors dózisgrádiens következtében alacsony környezeti sugárterheléssel jár. A brachyterápia főbb indikációs területei a következők: boost-dózis kiszolgáltatása külső sugárkezelés után, belgyógyászatilag nem operálható beteg kis tüdődaganatának ellátása és a korábbi sugárterápiát követő kiújulások kezelése. A recidívák leggyakoribb tünetei a köhögés, vérzés, nehézlégzés, posztobstruktív pneumonitis, tüdőcollapsus vagy atelectasia, melyek elsősorban endobronchialis daganatos növedék megjelenésével kapcsolatosak. A tüdő brachyterápiájának két formája van, az interstitialis és az endobronchialis (59, 67). Jelen tanulmányunkban a szövetközi tüzelésről nem lesz bővebben szó, mert azt Magyarországon egyelőre sehol sem végzik.

Az endobronchialis brachyterápiát elsősorban proximális elhelyezkedésű tumorokban alkalmazzák. A beavatkozást hazánkban kizárólag HDR after-loading-technikával végzik, így az alábbiakban csak az erre vonatkozó irányelveket fogalmazzuk meg. Megjegyezzük azonban, hogy ilyen indikációkban LDR és medium dose rate kezelésre egyaránt van lehetőség.

### 5.1. Az endobronchialis brachyterápia kivitelezésének technikája

A beavatkozás elengedhetetlen feltétele a kooperáció, de még az együttműködő beteg is kap sedatívumot, s ezen kívül intenzív monitorozása szükséges (vérnyomás, pulzus, szívműködés, utóbbi szükség esetén EKG-val). Az orron keresztül vezetett flexibilis fiberoscop ellenőrzése mellett helyezik be az általában 3 mm átmérőjű katétert. A daganat látótérbe hozása után lehet meghatározni a lumen elzáródásának %-át és a tumoros érintettség hosszát. A katéter csúcsát kb. 2 cm-rel (biztonsági zóna) a daganat distalis végén túl rögzítik, melyet a katéter csúcsára helyezett, röntgenárnyékot adó anyag segítségével ellenőrizni lehet. Rendszerint 5–7 cm hosszú szakaszt kezelnek. A katétereknek a lumen központi helyére történő rögzítése különböző távtartó eszközökkel oldható meg, s ezekkel egyúttal meg lehet akadályozni, hogy a sugárzó anyag közvetlen kapcsolatba kerüljön a nyálkahártyával (ami necrosis-veszéllyel jár). Egyszerre több katétert is be lehet helyezni.

A beteg soha nem kap egy napon brachyterápiát és külső besugárzást. A konkurrens/szimultán kemoterápiát a mellékhatások csökkentése érdekében (a klinikai tanulmányok kivételével) szintén kerülik.

## 5.2. A brachyterápia tervezése

Minden esetben elvárás az endobronchialis brachyterápia számítógépes tervezése, több katéter alkalmazása esetén pedig ez a feltétel elengedhetetlen. A standard tervek elsősorban a katéter esetleges elgörbülése miatt nem fogadhatók el (a görbület a konkáv oldalon nagyobb, a konvex oldalon alacsonyabb dózist eredményez). A tracheában és a főbronchusokban 10 mm-re, az ennél kisebb ágakban 5 mm-re szokás dozírozni. A két szélső lehetőség között természetesen átmenet van, s ezért szükség lehet a 6–9 mm-re történő dozírozás előírására is (akár egyetlen terven belül). A dózist általában a centrális helyzetben levő sugárforrástól értelmezik, de előfordul az applikátor felszínétől számított szövetmélységre való dozírozás is. Az előbbi dózisek mellett (a konvenció miatt) minden esetben megadják a 10 mm-re számított értéket is. A kezelési térfogat hosszát a bronchosccoppal látható daganatnagyság alapján vagy annak hiányában a kezelés előtti CT-n látott tumorkiterjedés figyelembevételével lehet meghatározni, 1–2 cm-es biztonsági zónát hagyva mindkét irányban. A sugárzó izotópok léptetése általában 2,5–5 (inkább) mm-enként történik.

## 5.3. Kuratív brachyterápia

### Indikáció

- Occult tüdőcarcinoma (TX) a tracheában vagy a főbronchusban
- Posztobstruktív pneumonitis, tüdőcollapsus
- Belgyógyászatilag inoperábilis, korai daganatok
- A minimális reziduális betegség ellátása sebészi beavatkozás után

### Dozírozás

- Önálló brachyterápia, hetenként egyszer alkalmazva (korai esetekben):  
6×5 Gy HDR-brachyterápia (51)  
5×5 Gy vagy 3×7,5 Gy HDR-brachyterápia (59)
- Sebészi beavatkozás után a minimális reziduális betegség ellátása:  
4×5 Gy HDR-brachyterápia hetenként kétszer alkalmazva (46)
- Kombinált külső besugárzás és brachyterápia:  
3×5 Gy vagy 2×7,5 Gy HDR-brachyterápia (hetente alkalmazva) és 50–60 Gy külső besugárzás/2 Gy frakció (8, 59). Jelentős hörgőszűkület esetén érdemes brachyterápiával kezdeni. Ha nincs számottevő hörgőszűkület, akkor konkurrens alkalmazás javasolt: hetente egy nap brachyterápia (pl. péntek), 4 nap (hétfőtől csütörtökig) külső besugárzás (84).

## 5.4. Palliatív brachyterápia

### Feltétel:

- legalább 3 hónapos életkilátás

### Indikáció:

- Endobronchialis daganat, mely vérköpést, köhögést, dyspnoét, posztobstruktív pneumonitist, atelectasiát okoz. Ilyen esetekben az endo-

bronchialis sugárterápia gyorsabban csökkenti a tüneteket, mint a külső besugárzás (59).

- Rossz tüdőfunkciós értékek (a beteg nem bírná ki a külső besugárzást)
- Megelőző, nagy dózisu külső sugárterápia
- Távoli áttétek jelenléte

#### **Dozírozás:**

Egyedüli brachyterápia esetén a következő dozírozási lehetőségek vannak (59): 3×7,5 Gy, 2×10 Gy vagy 4×6 Gy (valamennyi hetente alkalmazva). A három frakcionálási séma a lineáris-kvadratikus modell szerint hasonló sugárbiológiai hatású, és nincs olyan bizonyíték, mely az egyik dozírozásnak a másik elé helyezését javasolná (59). A választásnál figyelembe kell venni a mellékhatásoknak a kisebb egyszeri dózissal járó alacsonyabb kockázatát, s ugyanakkor a bronchoscopos beavatkozások nagyobb gyakoriságával járó kellemetlenségeket.

Brachyterápiás boost-kezelés (59): 30 Gy külső besugárzás kiegészítésére hetenként alkalmazott brachyterápia (2×7,5 Gy, 3×5 Gy vagy 6×4 Gy).

### **5.5. A brachyterápia komplikációi**

A sugárterápia késői komplikációi mind külső besugárzás, mind brachyterápia esetében lényegében hasonlóak (lásd 6. fejezet). A brachyterápiát követően azonban van néhány olyan jellegzetesség, amelyekről a 6. fejezet előtt külön szólnunk kell. Mindekelőtt le kell szögezni, hogy a megfelelő módon végrehajtott brachyterápia komolyabb mellékhatással nem jár. Acut szövődés lehet a pneumothorax, fistulaképződés (következményes sepsissel) és (esetleg halálos) vérzés (utóbbi a nekrotikus tumor érfalat arrodáló hatása következtében alakul ki). A vérzésre predisponáló tényezők nem egyértelműek, de szóba jön a nagyobb egyszeri dózis, a magasabb összdózis, a megelőző sugárterápia, a kateéterek nagyobb száma és a daganat elhelyezkedése, ugyanis a felső lebeny tumorainak brachyterápiája során gyakrabban jelentkezik (9).

Késői szövődésként radiogén bronchusstenosis jelentkezhet. E tünet súlyosságának meghatározására a 17. táblázatban szereplő fokozatokat ajánlják (59). A bronchusstenosis kialakulása dóziszfüggőséget mutat, kombinált besugárzás (külső irradiáció és brachyterápia) alkalmazása mellett az előfordulás gyakorisága 70 Gy vagy kisebb összdózis esetén 0%, 71–85 Gy között 10%, míg 85 Gy feletti dózisoknál 24% (59).

## **6. A SUGÁRKEZELÉS MELLÉKHATÁSAI**

### **6.1. Acut toxicitás**

A leggyakoribb korai mellékhatás a radiogén oesophagitis, melynek kockázata 63 Gy összdózisú konvencionális (2 Gy) frakcionálással 5%, illetve 66,5 Gy összdózisú, napi 2,5 Gy frakcionálással 50% (20). Hangsúlyozni szükséges, hogy az acut nyelőcsőgyulladás bekövetkezte nem kezelési hiba, hanem a nagyobb sugárdózisok miatt szinte törvényszerűen bekövetkező jelenség. Az oesophagitis kialakulása gondos besugárzásterve-

zéssel és a fenti dózisértékek figyelembevételével csökkenthető. Az acut nyelőcsőgyulladás kialakulását a kemoterápiás szerek (elsősorban a platina-származékok) fokozzák. Megelőzésére javasolható az alkoholfogyasztás és a dohányzás kerülése, valamint a túlságosan forró vagy hideg, illetve a fűszeres, szénsavas, savas-lúgos táplálékok elhagyása a sugárkezelés idejére. Az acut oesophagitis kezelése komoly szupportív ellátási hátteret feltételez, így nyálkahártya-érzéstelenítőt, megfelelő fájdalomcsillapítást, PEG (percutan endoscopos gastrostoma) behelyezését és végső soron parenteralis táplálást.

Az acut nyelőcsőgyulladásra kívül számottevő egyéb heveny, radiogén mellékhatás nem szokott előfordulni.

## **6.2. Késői sugárkárosodás**

### **6.2.1. A normális szövetek késői sugárkárosodása**

A normális szövetek sugárérzékenységét különböző tényezők fokozhatják, melyeket mindenképpen célszerű figyelembe venni. A sugárbiológia alapfolyamatai közül három elősegíti a sugársérülések kialakulását a normális szövetekben, ezek a redistribúció (a sejteknek a sejtciklus sugárérzékeny fázisába való kerülése), a recruitment (a nyugvó sejtek ciklusba lépése) és a sejtek oxigéntenzíójának növekedése. Két sugárbiológiai folyamat (a DNS-repair és a repopuláció) ugyanakkor csökkenti az egészséges szövetek sugárkárosodását.

A normális szövetek sugárérzékenységét a felsorolt mechanizmusokon kívül olyan további faktorok is befolyásolják, amelyek az egyes szövetekre/szervekre, az egész szervezetre vagy az alkalmazott kezelésre jellemzőek.

#### *a.) A szervek/szövetek strukturális szerveződése*

Az egyes szervek ismert vagy feltételezett funkcionális egységekből épülnek fel. A funkcionális egységek az adott szerv olyan legkisebb egységei, melyek a szervre jellemző működést még képesek elvégezni. Ilyenek pl. a bőrben az egyetlen érgomolyag által ellátott térfogatok, a tüdőben a terminális bronchiolus képletei stb. A szervek strukturális szerveződésének különbözősége funkcionális egységeik soros, illetve párhuzamos kapcsolásában nyilvánul meg. A párhuzamosan kapcsolt szervek (pl. tüdő) szerveződésének legfőbb következménye az, hogy egységeik tömeges pusztulását a megmaradt elemek hosszú ideig képesek kompenzálni. A sorosan kapcsolt szervekben (pl. gerincvelő, plexus brachialis) – az előzőekkel ellentétben – viszonylag kis térfogatot (több mm – 1 cm) érintő sérülés is funkcionális károsodást eredményezhet. Egyes szervek kifejezett kettős szerveződést mutatnak, melynek egyik fontos összetevője az, hogy a bennük futó erek sorosan kapcsolódnak, s ugyanakkor egyéb szövetrészeik párhuzamosan kapcsolásúak lehetnek (pl. szív, vese).

#### *b.) Az őssejtek migrációs kapacitása*

Az őssejtek migráció révén távoli elpusztult funkcionális egységeket is képesek regenerálni. Ilyen me-

chanizmus szerinti megújulásra példa (egyebek között) a bőr és a gerincvelő sugársérüléseinek regenerálódása. Ezzel magyarázható az a klinikumban ismert jelenség, hogy az előbbi szervek igen kicsiny (1–2 mm-es nagyságú) térfogatát érő, jelentős sugárdózis hatására kialakuló károsodása gyakran teljes mértékben regenerálódik. A másik végletre, a migráció hiányára a vese lehet példa: az elpusztult nephronokat a szomszédos nephronok tubulussejtjei – migráció hiányában – nem képesek megújítani.

#### c.) A sugárzás összdózis

A sugárterápia modern módszerei a hatékonyabb terápia érdekében a korábbinál magasabb dózisok alkalmazását is lehetővé teszik. Ez sokszor azt eredményezi, hogy a daganat környékén levő normális szöveteket károsodásuk küszöbértéke feletti dózisok érik, ami növeli a mellékhatások keletkezésének valószínűségét.

#### d.) Frakcionálás

A sugárkezelések egyszeri dózisének emelése és a kezelés időtartamának rövidítése a mellékhatások kockázatát növeli.

#### e.) A besugárzott térfogat nagysága.

A sugárzás térfogathatása azt jelenti, hogy egy szerv funkciója már kisebb dózisok hatására megszűnik, ha térfogatának növekvő hányada esik a sugármezőbe. A térfogateffektus az egyes szervekben különböző: jelentős pl. a tüdőben, szívben, parotisban, illetve gyakorlatilag nincs térfogathatás a gerincvelőben és az idegekben. Általánosságban elmondható, hogy a szervek párhuzamos kapcsolása és a sejtek kisebb migrációs képessége növeli a térfogatfüggést. Ezzel ellentétben soros kapcsolás, a sejtek jelentős migrációs kapacitása, valamint a szerv elhanyagolhatóan kicsi térfogata csökkenti a térfogatfüggést.

#### f.) Dózisteljesítmény

A HDR-brachyterápia késői mellékhatásai kifejezettebbek, mint az alacsony dózisteljesítményű LDR (low dose rate)-kezelésé. A jelenségeknek az a magyarázata, hogy a kisebb dózisteljesítményű sugárkezelések időben egymástól távol idéznek elő szubletális sérüléseket. E szubletális károsodások nem kerülnek egymással kölcsönhatásba, és így nem válnak letállissá. További okként szerepel, hogy a sérülések elhárítására hosszabb idő áll a meginduló javító mechanizmusok rendelkezésére.

#### g.) A beteg életkora

A fiatalabb betegek szöveteinek egy része (pl. agy, gerincvelő, csontok stb.) sugárérzékenyebb, mint az idősebbeké. Ez azzal magyarázható, hogy ezekben a szövetekben csak a születést követően fejeződik be a sugársérülés szempontjából kritikus sejtek proliferációja (tüdőrákoknál a betegek idősebb életkora miatt ez a tényező a gyakorlatban nem fordul elő).

#### h.) Társbetegségek

Valamennyi szervről elmondható, hogy gyulladással megbetegedéseik hajlamosítanak a sugárká-

rosodások kialakulására. Az ér- és kötőszövet kritikus sejteinek a késői mellékhatások kialakításában minden vaszkularizált szövetben szerepük van. Ezért fokozódik a késői mellékhatások kockázata a különböző ér- (diabetes mellitus, érelmeszesedés, hypertonia) és kollagénbetegségekben (szisztémás lupus erythematosus, rheumatooid arthritis, scleroderma stb.).

i.) *Bizonyos öröklődő kórképek* (xeroderma pigmentosum, ataxia teleangiectasia, Fanconi-anaemia, Down-kór, Gardner-syndroma, retinoblastoma stb.) mellett, de sporadikusan is megfigyelték a szervezet sugártűrő képességének csökkenését. A felsorolt, ismert öröklődésmentű betegségekben a jelenségnek az a magyarázata, hogy e kórképekre jellemző a sejt DNS-javító folyamatainak tökéletlensége. Ilyen körülmények között a sugárzás által előidézett károsodások javítása elégtelen. A betegséget hordozó heterozygotákban is – bár kisebb mértékben – megfigyelhető a fokozott sugárérzékenység.

j.) *Kemoterápia megelőző/egyidejű/későbbi alkalmazása* minden esetben fokozza a sugárzás következtében kialakuló mellékhatások kockázatát. A gyorsan proliferáló sejtekre (nyálkahártya, csontvelő) ható citosztatikumok a korai károsodások előfordulását növelik. A lassan proliferáló szövetekre ható daganatgátló gyógyszerek késői károsodások kialakulását idézik elő, pl.: Bleomycin a tüdőben, az antraciklin-származékok a szívben stb.

k.) *A sugárkezelés előtt alkalmazott sebészi kezelés* a mellékhatások előidézésében szintén közvetett hatású lehet. Ennek az a magyarázata, hogy az operatív beavatkozások alkalmával a kötőszöveti és érkepletek többé-kevésbé mindig sérülnek, megteremtve ezzel a késői sugárkárosodás lehetőségének alapját.

#### l.) Radioprotektív szerek

Bizonyos, elsősorban szulfhidriltartalmú vegyületekkel sugárvédő hatás érhető el a normális szövetekben. A hatásmechanizmus azon alapszik, hogy a szulfhidril-csoportok inaktíválják a sugárzás hatására képződő szabadgyököket. A klinikailag kipróbált vegyületek nem bizonyultak kellően szelektívnek (a daganatban ellenkező, nem kívánatos hatást váltottak ki), illetve toxikusak voltak, ezért alkalmazásuk egyelőre a WR-2721 vagy más néven S-2-(3-aminopropilamin)-etil-tiofoszforsav (gyári néven pl. Amifostin) kivételével nem terjedt el.

### 6.2.2. A radiogén mellékhatások kialakulásának kockázata, súlyosságának felmérése, diagnosztikája és kezelése

A késői mellékhatások közül a tüdő, a gerincvelő, a plexus brachialis, a szív és a nyelőcső károsodásával kell elsősorban számolni, mivel ezek a szervek teljesen vagy részlegesen a besugárzási mezőben helyezkednek el. Az első átfogó tanulmányok TD (tolerance dose)-értékeket adtak meg konvencionális besugárzást feltételezve a szer-

19. táblázat. A különböző mértékű radiogén tüdősrülések megnyilvánulásai

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
<b>SOMA-skála</b>				
<i>A tüdőfibrosis radiológiai képe</i>	Enyhén abnormális radiológiai kép	Foltos, denz fibrosis	Összefolyó, denz fibrosis	Súlyos fibrosis, hegképződés, retractio
<i>Köhögés</i>	Ritka	Intermittáló	Folyamatos	Refrakter
<i>Dyspnoe</i>	Intenzív megterhelésre	Enyhe megterhelésre	Nyugalomban, korlátozza a tevékenységet	A fizikai aktivitást kizárja
<i>Mellkasi fájdalom</i>	Ritka, enyhe	Intermittáló, tűrhető	Folyamatos, intenzív	Refrakter, kimerítő
<i>Légzőtér fogat (vital-kapacitás) csökkenése</i>	10–25%	>25–50%	>50–75%	>75%
<i>CO-diffúziós kapacitás csökkenése</i>	10–25%	>25–50%	>50–75%	>75%
<b>CTC-skála</b>				
<i>Radiogén tüdőfibrosis/pneumonitis</i>	Tünetmentes vagy enyhe tünetek (száraz köhögés), enyhe radiológiai jelek	Mérsékelt tünetekkel járó fibrosis vagy pneumonitis (súlyos köhögés), hőemelkedés, foltos radiológiai jelek	Súlyos tünetekkel járó fibrosis vagy pneumonitis, denz radiológiai jelek	Súlyos légzési elégtelenség/folyamatos O <sub>2</sub> -adás vagy asszisztált lélegeztetés
<i>Köhögés</i>	Enyhe, vény nélküli gyógyszerek elégségesek	Kábítószeret igényel	Súlyos köhögés vagy köhögési rohamok, alig vagy egyáltalán nem uralható gyógyszerekkel	–
<i>Dyspnoe</i>	–	Enyhe megterhelésre	Normális aktivitás mellett is jelentkezik	Nyugalomban is jelentkezik vagy légzési támogatást igényel
<i>Mellkasi fájdalom</i>	Enyhe, a funkciót nem gátolja	Mérsékelt; a fájdalom vagy az analgetikumok gátolják a funkciót, de a napi életvitelt nem	Súlyos fájdalom; a fájdalom vagy az analgetikumok gátolják a napi életvitelt	Mindenféle tevékenységre képtelen a beteg
<i>FEV1 (a kezelés előtti vagy a normális értékhez viszonyítva)</i>	≥75 – <90%	≥50 – <75%	≥25 – <50%	<25%
<i>CO-diffúziós kapacitás (a kezelés előtti vagy a normális értékhez viszonyítva)</i>	≥75 – <90%	≥50 – <75%	≥25 – <50%	<25%
<i>Vérköpés</i>	Enyhe, transzfúziót nem igényel	–	Transzfúziót igényel	Katasztrófális mértékű vérzés mely nagyobb, acut beavatkozást igényel
<i>Radiogén mucositis</i>	Enyhe atrophia, szárazság	Mérsékelt atrophia és teleangiectasia, csökkent nyálképződés	Kifejezett atrophia teljes szárazsággal, súlyos teleangiectasia	Fekélyképződés
<b>ABS-skála</b>				
<i>Köhögés</i>	Intermittáló, gyógyszerkezést nem igényel	Intermittáló, nem kábító gyógyszerkezést igényel	Állandó vagy kábítószeret igényel	Állandó, melyben a kábítószerekkel végzett gyógyszerkezés sem hoz enyhülést
<i>Dyspnoe</i>	Mérsékelt megterhelésre jelentkezik	Normális aktivitás mellett is jelentkezik	Nyugalomban is kimutatható	O <sub>2</sub> adását igényli
<i>Vérköpés</i>	Heti 2 alkalomnál kevesebb	Nem naponta, de heti 2 alkalomnál gyakrabban vagy 1500 ml feletti vérvesztés. A beteg kórházi felvételre szorul, légzési elégtelensége van vagy ≥2 egységnyi vörösvérsejt-koncentrátumot igényel.	Naponta friss piros vér vagy véralvadék	A hemoglobin/hematocrit-szint 10%-ot meghaladó csökkenése
<i>Radiogén bronchusstenosis</i>	Enyhe nyálkahártyagyulladás duzzanattal és vékony, fehér körkörös membránal, de az obstrukció endoscopos vagy klinikai jelei nélkül	A nyálkahártya nagyobb fokú exsudatiója, mely endoscopos letakarítást vagy steroid- és tüneti terápiát (bronchodilatátoros inhalálás alkalmazással, orális mucolytikumok, köhögéscsillapítók) igényel	Súlyos gyulladós reakció, kifejezett membranós exsudatummal	Jelentős fibrosis, mely ballonos vagy laseres tágitást, esetleg stent behelyezését igényli
<i>Grade 5 (ABS-skála radiogén bronchusstenosis)</i> Necrosis, trachea/bronchus malatia; vagy masszív, kezelésre visszavezethető vérzés (daganatos jelek nélkül)				

vek különböző (1/3, 2/3 és 3/3) térfogataira és a vizsgált végpontokra (11, 19). A minimális TD ( $TD_{5/5}$ ) az 5%-os, a maximális TD ( $TD_{50/5}$ ) az 50%-os komplikációs valószínűséget jelenti a sugárzást követő öt évben.

A TD-k becsült értékei bizonyos mértékig pontatlanok, ugyanis viszonylag kevés, a 3D besugárzástervezés előtti időszakból származó humán adat extrapolálásából származnak. Ezzel magyarázható, hogy a térfogatbecslések eléggé megbízhatatlanok, továbbá a harmadolt szervnagyságok sokszor önkényesek, hiszen a klinikai konzekvenciák nem feltétlenül a harmadolt szervhatároknál húzódnak meg. Kisméretű szervek esetén (pl. fül, szemlencse stb.) a 3D besugárzástervezés előtt nem is lehetett pontos résztérfogatokat megállapítani. A szervek különféle szövetekből épülnek fel, így igen eltérő módon károsodhatnak, ami különböző végpontokat eredményez. Emellett az előbb említett tanulmányok szerzői nem tettek különbséget az életkor, a kísérőbetegségek, egyéb terápiás eljárások (pl. kemoterápia) radiogén mellékhatásokat potenciáló hatása vagy az egyéni sugárérzékenység alapján. A rendszer validálását nem végezték el a publikálást követően. Mindezek alapján maga a szerző (Emami) is úgy nyilatkozott a legutóbbi (2001. november) ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) -kongresszuson, hogy a radiogén mellékhatások kialakulásának prognosztizálása során igen körültekintően kell eljárni és a megadott térfogat/dózis/kockázat értékeket kellő kritikával kell alkalmazni.

A mellékhatások súlyossági fokozatainak becsülésére az előbbieken elemzett úttörő tanulmányokat követően több pontozásos rendszert fejlesztettek ki. Közülük a SOMA- (Subjective, Objective, Management, Analytic), a Common Toxicity Criteria (CTC), valamint az ABS meghatározásait ismertetjük kivonatossan, a részleteket illetően az összefoglaló közleményekre utalunk (13, 59, 76). Lényeges megemlíteni, hogy a rendszerek között van ugyan átjárás, de közülük egyelőre csak a CTC-rendszer validált. A 0 súlyossági fokozat minden esetben a normális/kiindulási ál-

lapot, az 5 a halált jelenti (hacsak más definíciót nem adunk meg). A radiogén mellékhatásokra vonatkozó adatokkal kapcsolatban nem szabad elfelejteni, hogy még a 3D besugárzástervezés korszakában sem tudjuk pontosan, hogy mennyi a szövetekben ténylegesen elnyelt dózis, ugyanis a szervek belső elmozdulásai és a beállítási hibák bizonytalanná teszik a valóságban abszorbeált dózist. Így a radiogén mellékhatások pontos kockázatbecsléséhez továbbra is kevés validált, humán adattal rendelkezünk.

### 6.2.2.1. Radiogén tüdőszérülések

A tüdőben a II. típusú pneumocyták károsodása a besugárzás után néhány órával a surfactant csökkenéséhez vezet. Ennek következtében az alveolaris tensio csökken, és az alveolusok összeesnek, gyulladás, oedema képződik bennük. Ez az endo-

20. táblázat.  
A radiogén tüdőszérülések kialakulásának kockázata

Burman (11), Emami és Lyman (19)						
Vizsgált végpont	$TD_{5/5}$			$TD_{50/5}$		
	1/3	2/3	3/3	1/3	2/3	3/3
Pneumonitis	45	30	17,5	65	40	24,5

*Graham (31)*

A tüdőkárosodás küszöbdózisa standard fracionálás mellett 20 Gy. Ha 20 Gy-nél nagyobb dózist kap a teljes tüdőtérfogat

<22%-a,	akkor	0%
22–31%-a		7%
32–40%-a		13%
>40%-a		36%

a grade 2 (SOMA) pneumonitis incidenciája 2 év múlva.

Ha a tüdőtérfogat 40%-ánál több részesül 20 Gy feletti dózisban, akkor a grade  $\geq 3$  (SOMA) pneumonitis incidenciája 23% lesz.

*RTOG 93-11 protokoll alapján (71, szóbeli információk)*

Grade  $\geq 3$  (SOMA) tüdőkomplikációk lépnek fel, ha a teljes tüdőtérfogat 50%-a megkapja a küszöbdózist (20 Gy) vagy ha az azonos oldali tüdő 60%-a 35 Gy-t kap.

21. táblázat. A különböző mértékű radiogén gerincvelősérülések megnyilvánulásai

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
<b>SOMA-skála</b>				
Paraesthesia (a Lhermitte-szindrómát is beleértve)	Ritka, minimális	Intermittáló, elviselhető	Folyamatos, intenzív	Refrakter, kimerítő
Sensoros tünetek	Minimális kiesés	Enyhe féloldali, önálló	Folyamatos, segítségre szorul	Az érzéketlenség következtében veszélyhelyzetek kialakulása
Motoros tünetek	Enyhe gyengeség	Gyengeség, mely a normális aktivitást még lehetővé teszi	Folyamatos, segítségre szorul	Bénulás, önellátásra képtelen
Sphincter-kontroll	Időszakos hiány	Intermittáló hiány	Inkomplett kontroll	Teljes incontinencia
<b>CTC-skála</b>				
	Enyhe Lhermitte-szindróma	Súlyos Lhermitte-szindróma	Objektív neurológiai jelek a besugárzott gerincvelő segmentben vagy alatta	Mono-, para-, quadriplegia

22. táblázat. A radiogén gerincvelősérülések kialakulásának kockázata

Burman (11), Emami és Lyman (19)	TD <sub>5/5</sub>			TD <sub>50/5</sub>		
	5 cm	10 cm	20 cm	5 cm	10 cm	20 cm
Vizsgált végpont	dózisok (Gy)					
Harántlézió	50	50	47	70	70	nincs adat
	Alkalmazott összdózis			A harántlézió kockázata		
	vagy BED					
Wong (98)	<100 Gy <sub>2</sub>			0,0%		
Schultheiss (79)	40–45 Gy			<0,2%		
Marcus (48)	45–50 Gy			0,2%		
Schultheiss (80)	57–61 Gy			5,0%		
Schultheiss (80)	68–73 Gy			50,0%		

23. táblázat. Késői gerincvelősérülésre predisponáló konkrét tényezők

Dózissal-sugárzással kapcsolatos tényezők
<ul style="list-style-type: none"> <li>– 45 Gy feletti összdózis</li> <li>– 2,45 Gy feletti egyszeri dózis</li> <li>– naponként az opponáló mezők csupán egyikének kezelése</li> <li>– 1,2 Gy feletti egyszeri dózissal végzett hiperfrakcionálás</li> <li>– akcelerált sugárterápia</li> <li>– az előző kettő együtt (CHART)</li> <li>– nagy RBE-értékű sugárzás</li> <li>– jelentős dózisgrádiens a gerincvelő környékén (egyidejű beállítási hibával)</li> <li>– nagyobb térfogat besugárzása</li> </ul>
Gyógyszerekkel kapcsolatos tényezők
<ul style="list-style-type: none"> <li>– a kemoterápia kb. 15-20%-kal csökkenti a toleranciát. Elsősorban a konkurens/szimultán módon, de 4 héten belül a sugárzás előtt és után (inkább) adott kemoterápia is veszélyes. A CNS esetében a sugárkezelést követően adott citosztatikumok azért különösen ártalmasak, mert az irradiáció hatására megnő a vér-agyagát permeabilitása, és így nagyobb mértékűvé válik a kemoterápiás szerek átjutása a központi idegrendszerbe.</li> <li>– hiperbarikus oxigén-belélegeztetés</li> <li>– dohányzás</li> <li>– alkoholizmus</li> <li>– B<sub>12</sub>-vitamin hiányos anaemia</li> <li>– sugárérzékenyítő szerek (carbogén, nikotamid, misonidazol)</li> </ul>
Betegséggel kapcsolatos tényezők
<p>Megelőző CNS-károsodásra vezető betegségek</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– fertőző betegségek: rickettsiosisok, malaria, herpes zoster, poliomyelitis</li> <li>– mechanikus károsodás (baleset, műtét, pl. laminectomia)</li> <li>– fejlődési rendellenesség (spina bifida, syringomyelia, Arnold-Chiari-malformatio= a syringomyelia egyik formája)</li> </ul> <p>Érbetegségek</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– arteriosclerosis</li> <li>– autoimmun kórképek</li> <li>– cukorbetegség</li> <li>– hypertonia</li> <li>– idősebb életkor (gyakoribbak az érbetegségek, megváltozik a vér-agyagát permeabilitása)</li> </ul> <p>Egyéb tényezők</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– hyperthermiás kezelés</li> <li>– megelőző, nem CNS-műtét</li> <li>– fokozottabb egyéni sugárérzékenység</li> </ul>

thelsejtek károsodásával és a fibroblastok sérülésével együtt 1–3 hónapon belül pneumonitis kialakulására vezet. A folyamat kb. 2 év alatt fibrosis formájában stabilizálódik, ami a mai ismereteink szerint a kollagén-gének overexpressziójával magyarázható. A két kórkép (pneumonitis és fibrosis) a gyakorlatban általában nem választható el egymástól. A radiogén tüdőszérülések fokozatait a különböző skálák szerint a 19. táblázatban adjuk meg. A kialakulás kockázata elsősorban azzal kapcsolatos, hogy a tüdő a sugárzás szempontjából igen erősen térfogatfüggő szerv (20. táblázat).

A radiogén tüdőszérülések kivizsgálása funkcionális, képalkotó és laboratóriumi vizsgálatok segítségével lehetséges. A funkcionális vizsgálatok közül a FEV1, a vitálkapacitás és a CO-diffúziós kapacitás változása használható fel. A képalkotó eljárások közül a CT-, az MRI- és a perfúziós radionuklid-vizsgálat, a laboratóriumi eljárások közül a tüdőmosófolyadék vizsgálata (sejtek, citokinek) segíthet. A kórkép kezelésére a steroidok intermittáló vagy folyamatos adása jön szóba, melyet gyulladás esetén antibiotikumokkal lehet kiegészíteni. Súlyosabb esetekben szükség lehet O<sub>2</sub>-vel történő vagy asszisztált lélegeztetésre és különböző erősségű fájdalomcsillapítókra.

### 6.2.2.2. Radiogén gerincvelősérülések

A gerincvelő sugárkárosodásának kritikus sejtjei mai ismereteink szerint az oligodendroglia-sejtek, az endothelsejtek és a neuronok. Az oligodendroglia- és az endothelsejtek sérülése a fehérállomány-, a neuronok sérülése a szürkeállomány károsodására vezet. A fehérállomány károsodása jellemzően a sugárkezelés utáni 6. hónaptól a 2. év végéig terjedő időszakban manifesztálódik. Patológiai alapja az axonok szegmentális demielinizációja (az oligodendroglia-sérülés következtében) és vaszkuláris károsodás (az endothelsejtek sérülése következtében). A klinikai kép teljes vagy részleges harántlézió: a sérülés szintje alatti sensoros és motoros funkciók teljesen vagy részlegesen kiesnek. A gerincvelő elemei funkcionális egységei sorosan kapcsolatosak, így a radiogén mellékhatásoknak minimális a térfogatfüggősége.

A gerincvelő radiogén sérüléseinek fokozatait a 21. táblázatban, a kialakulás besugárzási dózis-értékektől való függőségét a 22. táblázatban foglaltuk össze. A tüdőrákra vonatkozó sugárterápiás tanulmányok jelentős részében 1% körüli gyakorisággal fordul elő harántlézió, ami a tervezés során választott gerincvelői toleranciadózisnak (45 Gy) a szerv küszöbdózisához való közelségével magyarázható. A gerincvelői harántlézió kialakulásának küszöbdózisa emberben 50 Gy (vagy BED=100 Gy<sub>2</sub>) körül van kemoterápia nélkül (98), de a dózis-hatásgörbe kezdeti szakasza igen bizonytalan, amit a 22. táblázatban ismertetett adatok is jól szemléltetnek. A késői gerincvelősérülésre predisponáló tényezőket fontosságuk miatt külön is megadjuk (23. táblázat).

A kórkép diagnosztikájában a legnagyobb szerepe a kórelőzményi adatok és a klinikai tünetek

gondos elemzésének van. A radiogén gerincvelősérülés kórisméjének kimondásához elengedhetetlenek a következők: (i) a kórelőzményben szerepel sugárzás, (ii) a besugárzott segmentre jellemző klinikai tünetcsoport alakul ki, (iii) a besugárzás dózisa és a klinikai tünetek megjelenési ideje konzisztens, (iv) a képalkotó eljárások és a rutin liquor-vizsgálatok lelete negatív (legfeljebb a liquor bázikus mielin proteinszintje emelkedett) és (v) minden egyéb lehetséges ok kizárható.

A diagnosztikában a klinikai tünetek mellett a képalkotó eljárások is segíthetnek, így az MRI a korai szakban kimutathatja az oedema jeleit, a

subacut fázisban a kontrasztanyag-halmozást, később pedig az atrophiát.

Az MRS és a CT az előzőekhez hasonló módon képes ábrázolni a károsodás kialakulásának aspecifikus jeleit. Újabban a PET bizonyos funkcionális jellegzetességek (fokozott vagy csökkent anyagcsere/perfúzió/sejtproliferáció) megjelenítése révén értékes információkat szolgáltathat (22, 97).

A kórkép kezelésére a szteroidok intermittáló, illetve folyamatos nagy dózisu alkalmazását vették be. Emellett kísérletet tettek véralkotógátlók (pl. heparin), B-vitaminok, értágítók, mikrocirkulációt javító gyógyszerek adására is.

24. táblázat. A különböző mértékű radiogén szívserülések megnyilvánulásai

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
<b>SOMA-skála</b>				
<i>A bal kamrai ejekciós frakció csökkenése</i>	<20%	20–40%	>40%	–
<i>Angina pectoris</i>	Ritka, intenzív megterhelésre	Mérsékelt megterhelésre	Enyhe megterhelésre	Nyugalomban
<i>Pericardialis fájdalom</i>	Ritka, minimális	Intermittáló, elviselhető	Folyamatos, intenzív	Refrakter, kimerítő
<i>Palpitatio</i>	Ritka	Intermittáló	Folyamatos	Refrakter
<i>Dyspnoe</i>	Intenzív megterhelésre	Enyhe megterhelésre	Nyugalomban, korlátozza a tevékenységet	A fizikai aktivitást kizárja
<i>Lábszár-oedema</i>	–	Tünetmentes	Tüneteket okoz	A fizikai aktivitást kizárja
<b>CTC-skála</b>				
<i>Késői radiogén szívkárosodás</i>	Tünetmentes vagy enyhe tünetek, átmeneti T-hullám és ST-változások, nyugalomban > 110 sinus tachycardia	Terhelésre jelentkező mérsékelt angina, enyhe pericarditis, perzisztens T- és ST-változások, alacsony QRS	Súlyos angina, pericardialis folyadék, constrictiv pericarditis, mérsékelt szívelégtelenség, szívmegegyobbodás, EKG-eltérések	Tamponade, súlyos szívelégtelenség vagy súlyos constrictiv pericarditis
<i>Myocarditis</i>	–	–	Kezelésre reagáló szívelégtelenség	Súlyos vagy kezelésre nem reagáló szívelégtelenség
<i>Bal kamrai funkció</i>	A nyugalmi ejekciós frakció $\geq 10\%$ -os, de <20%-os csökkenése; $\geq 24\%$ , de <30% frakcionális roströvidülés	A nyugalmi ejekciós frakció $\geq 20\%$ -os csökkenése; <24% frakcionális roströvidülés	Kezelésre reagáló szívelégtelenség	Súlyos vagy kezelésre nem reagáló szívelégtelenség, vagy intubáció szükségessége
<i>Cardialis ischaemia</i>	Nem-specifikus T-hullám-változások, ellapulás	Tünetmentes ST- és T-hullám-változások	Angina pectoris infarctus nélkül	Acut myocardialis infarctus
<i>Pericardialis folyadék/pericarditis</i>	Tünetmentes, kezelést nem igényel	Pericarditis (dörzsölés, EKG-jelek, és/vagy mellkasi fájdalom)	Pericarditis élettani következményekkel	Tamponade (drainage vagy ablakkészítés szükséges)
<i>Palpitatio (csak az arrhythmia dokumentálható hiányában értékelhető)</i>	Kimutatható	–	–	–
<i>Cardialis arrhythmia</i>	Tünetmentes, kezelést nem igényel	Tünetekkel jár, de kezelést nem igényel	Tünetekkel jár, az alapbetegség kezelése szükséges	Életveszélyes (pl. szívelégtelenség, hypotensio, syncope, shock mellett)
<i>Lábszár-oedema</i>	Tünetmentes, kezelést nem igényel	Tünetekkel jár, kezelést igényel	A funkcionális aktivitást csökkenti, kezelésre nem reagál vagy az egyéb okból alkalmazott gyógyszerelés felfüggesztését igényli	Súlyos, generalizált oedema
<i>Dyspnoe</i>	–	Enyhe megterhelésre	Normális aktivitás mellett is jelentkezik	Nyugalomban is jelentkezik vagy légzési támogatást igényel

25. táblázat.  
A radiogén szívserülések kialakulásának kockázata

### 6.2.2.3. Radiogén szívserülések

A szívről hosszú időn át azt hitték, hogy a besugárzásra viszonylag érzéketlen. Ezzel szemben ma már jól ismert, hogy az egyes képleteiben levő endothelsejtek és a fibroblastok károsodása késői sugárhatások kialakulásához vezet. A szív-károsodásokra vonatkozó legpontosabb adatokat

Stewart JR és Fajardo (87)

A „carditis”-nek elnevezett szívkomplikációk incidenciája a szív nagy részét (50%-át) érő 43 Gy átlagos dózist követően 6,6 %-ban fordul elő. A mellékhatások kockázata emelkedik kemoterápia, különösen antraciklin-tartalmú kemoterápia után.

Glanzmann (29)

A szív 1/3-2/3 térfogatát érő,  $\geq 39$  Gy dózis komoly kockázatot jelent a coronaria-történések szempontjából.

Burman (11), Emami és Lyman (19)

	TD <sub>5/5</sub>			TD <sub>50/5</sub>		
Vizsgált végpont	1/3	2/3	3/3	1/3	2/3	3/3
Pericarditis	60	45	40	70	55	50

a kedvező kórjóslatú és a korábbi protokollok szerint nagy dózisu mediastinalis sugárkezelésben (és így a szív jelentős sugárterhelésében) részesített Hodgkin-kóros betegek követése alapján nyerték. A radiogén szívkárosodások fokozatait a 24. táblázatban, kialakulásuk kockázatát a 25. táblázatban ismertetjük. Nem minden mellkasi sugárkezelésben részesült betegben jelentkezik a radiogén szívkárosodás valamennyi tünete.

A szívserülések kórismezéséhez a klinikai tünetek mellett az EKG, a perfúziós izotópdiagnosztikai vizsgálatok (SPECT – elsősorban, és PET) használhatók fel. Az egyes kórképek kezelésére az egyéb okból (pl. coronariasclerosis, vírusos carditis, rheumás láz stb.) kialakuló kórképeknél indikált gyógyító eljárások alkalmazhatók.

### 6.2.2.4. Radiogén nyelőcsősérülések

Az acut radiogén oesophagitis mellett a késői nyelőcsősérülések is komoly problémát jelenthetnek. A radiogén nyelőcsősérülések fokozatait a 26. táblázatban, kialakulásuk kockázatát a 27. táblázatban ismertetjük.

A nyelőcső-károsodások kórismezéséhez a klinikai tünetek mellett a báriummal vagy vízoldékony kontrasztanyaggal végzett nyelésvizsgá-

26. táblázat. A különböző mértékű radiogén nyelőcsősérülések megnyilvánulásai

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
<b>SOMA-skála</b>				
Dysphagia	Akadályozott nyelés a szolid táplálék fogyasztásakor	Akadályozott nyelés a pépes táplálék fogyasztásakor	Csak folyékony táplálékot képes fogyasztani	Táplálkozási képtelenség
Fájdalom	Ritka, minimális	Intermittáló, tűrhető	Perzisztens, intenzív	Refrakter, kimerítő
Testsúlycsökkenés a kezelés alatt	$\geq 5\%$ – $10\%$	$>10\%$ – $20\%$	$>20\%$ – $30\%$	$>30\%$
Stricture	A normális tágasság $>2/3$ , dilatáció szűk-séges	A normális tágasság $>1/3$ – $2/3$ dilatáció szükséges	A normális tágasság $\leq 1/3$	Teljes elzáródás
Fekélyképződés	Felszínes, $\leq 1$ cm <sup>2</sup>	Felszínes, $>1$ cm <sup>2</sup>	Mély fekély	Perforáció, fistula
Vérzés (melaenával vagy haematemesissel)	Occult	Időnként, a hemoglobin normális	Intermittálóan, $10$ – $20\%$ hemoglobin-csökkenés	Perzisztáló, $>20\%$ hemoglobin-csökkenés
Anemia	–	Fáradékonyság	Kimerültség	–
<b>CTC-skála</b>				
Késői radiogén nyelőcső-károsodás	Enyhe fibrosis, enyhe nehézség a szolid táplálék fogyasztásakor, nincs fájdalom	Csak pépes táplálékot tud fogyasztani, dilatációra szükség lehet	Súlyos fibrosis, csak folyadékot tud fogyasztani, a nyelés fájdalmas lehet, dilatáció szükséges	Necrosis/perforáció, fistula
Oesophagitis, dysphagia	Enyhe, szokásos táplálékot képes fogyasztani	Pépes vagy folyékony étrendet igénylő dysphagia	Intravénás táplálást, tápszondát vagy hiperalimentációt igénylő dysphagia	Teljes elzáródás, fekélyképződés vérzéssel, perforáció
Nyelőcsőfistula	–	–	Van	Sebészi beavatkozás szükséges
Radiogén mucositis	Enyhe atrophia, szárazság	Mérsékelt atrophia és teleangiectasia, csökkent nyákképződés	Kifejezett atrophia teljes szárazsággal, súlyos teleangiectasia	Fekélyképződés
Nyelőcsővérzés	Enyhe, transzfúziót nem igényel	–	Transzfúziót igényel	Katasztrofális mértékű vérzés mely nagyobb, acut beavatkozást igényel



lat, az endoscopos UH, a CT, az MRI, az electromyographia és a motilitás-vizsgálatok használható fel. Kezelésükre diétamódosítás, tüneti fájdalomcsillapítás, vaskészítmények (esetleg transzfúzió), tágitás, nasogastricus tubus átmeneti vagy végleges behelyezése, parenteralis táplálás, PEG készítése és a legsúlyosabb esetekben sebészi beavatkozás jön szóba.

## 7. ÖSSZEFOGALÁS

Az elmúlt évtizedek adatai szerint hazánkban a tüdőrákos betegek hosszú távú túlélési esélyei mintegy 10%-kal rosszabbak, mint a legfejlettebb országokban (az 5-éves átlagos túlélési valószínűség ma Magyarországon 5%, az USA-ban pedig 15%). Ez készítette a szerzőket arra, hogy a nemzetközi ajánlások és saját tapasztalataik alapján a szakterület hazai művelői számára összefoglalják az NSCLC egyik meghatározó kezelési modalitásának, a sugárterápiának a legfontosabb irányelveit. A szerzőknek meggyőződése, hogy az elkészült dokumentum a következő évtizedben elősegítheti a hazai tüdőrákos betegek túlélési mutatóinak javulását.

A cél eléréséhez a korszerű kezelési elvek tisztázása mellett infrastrukturális fejlesztésekre is szükség van, és nagyon fontos az NSCLC gyógyíthatatlanságáról kialakult orvosi gondolkodásmód átalakítása is. A hazai sugárterápiás infrastruktúrának bizonyos értelemben ballasztja az országban ma is működő 9 telekobalt-készülék, amelyek nem alkalmasak a tüdőrák korszerű sugárkezelésére. Ennek ellenére nagy számú beteg kezelnek ilyen berendezésekkel, mert a gyorsítók kapacitását más (esetleg sokkal inkább kúrabilis) daganatok terápiája köti le. Az elmúlt évtizedben telepített telekobalt-készülékek amortizálódása után minden esetben gyorsító beszerzést kell tervezni, ami egyebek mellett azzal jár, hogy a telekobalt-bunkereknek a gyorsító-bunke-reknél gyengébb sugárnyékolását a szükséges átépítéssel javítani kell. A tüdőrák korszerű sugárkezelése nem képzelhető el az immobilizációs eszközök rutinszerű használata nélkül sem. További PET-kamerák telepítését igényli a korrekt tüdőrák-staging és a hatékony sugárterápiás tervezés megoldása.

A tüdőrák kezelésének szemléletbeli hiányosságait jól tükrözi, hogy a betegknél a terápiás döntést megelőző onkológiai kivizsgálás többnyire nem teljes, s ebbe beleértendő a hiányos mediastinalis patológiai staging is. A tüdőfunkció-meghatározás legérzékenyebb módszerének, a CO-diffúziós kapacitás mérésének alkalmazása rendkívül ritka hazánkban. Bár a CT-alapú, 3D besugárzástervezéshez a kézirat megjelenése idején egy centrum kivételével minden sugárterápiás központban adottak a feltételek, a gyakorlatban mégis elmarad a rutinszerű alkalmazás. Hasonlóan, a jelenleginél sokkal gyakrabban lenne indokolt a brachyterápiás kezelési modalitás indikálása, és néhány központot fel kellene készíteni a mellkasi képletek interstitialis tüzdelésének bevezetésére is.

## 27. táblázat. A radiogén nyelőcsősérülések kialakulásának kockázata

	Burman (11), Coia (14), Emami és Lyman (19)					
	TD <sub>5/5</sub>			TD <sub>50/5</sub>		
Vizsgált végpont	1/3	2/3	3/3	1/3	2/3	3/3
Stricture/perforáció	60	58	55	dózisok (Gy) 72	70	60

## Irodalom

1. Ak I, Blokland JAK, Pauwels EKJ, et al. The clinical value of 18F-FDG detection with a dual-head coincidence camera: a review. *Eur J Nucl Med* 2001, 28: 763-778.
2. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 1995, 13: 1880-1892.
3. American College of Radiology: ACR Appropriateness criteria. Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer (1999)
4. American College of Radiology: ACR Appropriateness criteria. Neoadjuvant therapy for marginally resectable (clinical N2) non-small cell lung cancer (1999)
5. American College of Radiology: ACR Appropriateness criteria. Staging of non-small cell lung carcinoma (1999)
6. American College of Radiology: ACR Appropriateness criteria. Non-small cell lung cancer, nonsurgical, aggressive therapy (2000)
7. American College of Radiology: ACR Appropriateness criteria. Nonaggressive, nonsurgical treatment of inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC) (2000)
8. Aygun C, Weiner S, Scariato A, et al. Treatment of non-small cell lung cancer with external beam radiotherapy and high dose rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992, 23: 127-132.
9. Bedwinek J, Petty A, Bruton C, et al. High dose rate endobronchial brachytherapy and fatal pulmonary hemorrhage (absztrakt). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990, 19 (Suppl): 161.
10. British Thoracic Society and Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party. Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 2001, 56: 89-108.
11. Burman C, Kutcher GJ, Emami B, et al. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991, 21:123-135.
12. Cai J, Chu JCH, Recine D, et al. CT and PET lung image registration and fusion in radiotherapy treatment planning using the chamfer-matching method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999, 43: 883-891.
13. Cancer Therapy Evaluation Program. Common toxicity criteria, Version 2.0.
14. Coia LR, Myerson RJ, Tepper JE. Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995, 31: 1213-1236.
15. Dautzenberg B, Arriagada R, Chammard AB, et al. for the Groupe d'Etude et de Traitement des Cancers Bronchiques. A controlled study of postoperative radiotherapy for patients with completely resected non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 1999, 86: 265-273.
16. Ekberg L, Holmberg O, Wittgren L, et al. Application of ICRU Report 50. How should margins to be added to the clinical target volume when defining the planning target volume, as exemplified for lung cancer. In: *ICRU News*, Bethesda MD. 1997, December: pp 4-9.
17. Ekberg L, Holmberg O, Wittgren L, et al. What margins should be added to the clinical target volume in radiotherapy planning for lung cancer? *Radiother Oncol* 1998, 48: 71-77.
18. Emami B, Purdy JA, Manolis J, et al. Three-dimensional treatment planning for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991, 21: 217-227.

19. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991, 21: 109-122.
20. Emami B, Perez C. Carcinoma of the lung and oesophagus. In: Levitt and Tapley's technological basis of radiation therapy: practical clinical applications (eds: Levitt SH, Kahn FM, Potish RA) Lea and Febiger, Philadelphia, 1992.
21. Emami B, Graham MV. Lung. In: Principles and practice of radiation oncology (eds: Perez CA, Brady LW) Lippincott Co, Philadelphia, 3rd ed, 1998, pp 1181-1220.
22. Ésik O, Emri M, Csornai M, et al. Radiation myelopathy with partial functional recovery: PET evidence of long-term increased metabolic activity of the spinal cord. *J Neurol Sci* 1999, 163: 39-43.
23. Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol* 1989, 62: 679-694.
24. Fukuoka M. Japanese experience in the management of advanced NSCLC. *Lung Cancer* 2000, 29 (Suppl 2): 133.
25. Ghiribelli C, Voltolini L, Paladini P, et al. Treatment and survival after lung resection for non-small cell lung cancer in patients with microscopic residual disease at the bronchial stump. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 1999, 16: 555-559.
26. Ginsberg RJ, Vokes EE, Rosenzweig K. Non-small cell lung cancer. In: Cancer: principles and practice of oncology (eds: deVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA) 6th ed, Lippincott-Williams and Wilkins, Philadelphia-Baltimore-New York-London Buenos Aires- Hong Kong-Sydney-Tokyo, 2001, pp 925-983.
27. Giraud P, Antoine M, Larrouy A, et al. Evaluation of microscopic tumor extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, 48: 1015-1024.
28. Giraud P, Grahek D, Montravers F, et al. CT and 18F-deoxyglucose (FDG) image fusion for optimization of conformal radiotherapy of lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001, 49: 1249-1257.
29. Glanzman C, Huguenin P, Lütolf UM, et al. Cardiac lesions after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiother Oncol* 1994, 30: 43-54.
30. Goldstraw P. Report on the international workshop on intrathoracic staging. London, October 1996. *Lung Cancer* 1997, 18: 107-111.
31. Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999, 45: 323-329.
32. Haagensen CD. General anatomy of the lymphatic system. The lymphatics of the trunk. In: The lymphatics in cancer (eds: Haagensen CD, Feind CR, Herter FP, et al) WB Saunders Company, Philadelphia, 1972, 300-398.
33. Harvey JC, Pisch J, Erdman C, et al. Primary lung tumors. In: Cancer surgery (eds: Harvey JC, Beattie EJ) WB Saunders Company, Philadelphia - London - Toronto - Montreal - Sydney - Tokyo, 1996, pp 215-251.
34. Horváth Á. A tüdő, a trachea, a pleura, a mediastinum és a rekeszizom tumorai. In: Sugárterápia (szerk: Németh Gy) Springer Tudományos Kiadó Kft., Budapest 2001, pp 263-278.
35. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 50. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. Bethesda, MD (1993)
36. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 62. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU Report 50) Bethesda, MD (1999) by Wambersie A, Landberg T.
37. Kal HB, El Sharouni SY, Struikmans H. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer. *Lancet* 1998, 352: 1385.
38. Karnofsky DA, Abelman WH, Craver LF, et al. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. *Cancer* 1948, 1: 634-656.
39. Katariya K, Bloom ND, Harvey JC, et al. Tumors of the chest wall and malignancies of the pleura. In: Cancer surgery (eds: Harvey JC, Beattie EJ) WB Saunders Company, Philadelphia - London - Toronto - Montreal - Sydney - Tokyo, 1996, pp 273-277.
40. Kayser K, Anyanwu E, Vogt-Moykopf I. Tumor presence at resection boundaries and lymph node metastasis in bronchial carcinoma patients. *Thoracic Cardiovasc Surgeon* 1993, 41: 308-311.
41. Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. for the Eastern Cooperative Oncology Group. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIa non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000, 70: 358-366.
42. Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. for the Eastern Cooperative Oncology Group. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIa non-small-cell lung cancer. *N Eng J Med* 2000, 343: 1217-1222.
43. Kiricuta IC. Selection and delineation of lymph node target volume for lung cancer conformal radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2001, 177: 410-423.
44. Langendijk H, de Jong J, Tjwa M, et al. External irradiation versus external irradiation plus endobronchial brachytherapy in inoperable non-small cell lung cancer: a prospective randomized study. *Radiother Oncol* 2001, 58: 257-268.
45. Ling CC, Humm J, Larson S, et al. Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, 47: 551-560.
46. Macha H-N, Wahlers B, Reichle C, et al. Endobronchial radiation therapy for obstructing malignancies: ten years' experience with iridium-192 high-dose radiation brachytherapy afterloading technique in 365 patients. *Lung* 1995, 173: 271-280.
47. Machtay M. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer. *Lancet* 1998, 352: 1384-1385.
48. Marcus RB Jr, Million RR. The incidence of myelitis after irradiation of the cervical spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990, 19: 3-8.
49. Marks LB, Spencer DP, Bentel GC, et al. The utility of SPECT lung perfusion scans in minimizing and assessing the physiologic consequences of thoracic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993, 26: 659-668.
50. Marks LB, Spencer DP, Sherouse GW, et al. The role of three dimensional functional lung imaging in radiation treatment planning: the functional dose-volume histogram. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995, 33: 65-75.
51. Marsiglia H, Baldeyrou P, Lartigau E, et al. High-dose-rate brachytherapy as sole modality for early-stage endobronchial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, 47: 665-672.
52. Martini N, Burt ME, Bains MS, et al. Survival after resection of stage II non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1992, 54: 460-466.
53. Massard G, Daddoli C, Gasser B, et al. Prognostic implications of a positive bronchial resection margin. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 2000, 17: 557-565.
54. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981, 47: 207-214.
55. Miller RC, Bonner JA, Wenger DE, et al. Spinal cord localization in the treatment of lung cancer: use of radiographic landmarks. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998, 40: 347-351.
56. Moyers MF, Miller DW, Bush DA, et al. Methodologies and tools for proton beam design for lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001, 49: 1429-1438.
57. Munley MT, Marks LB, Scarfone C, et al. Multimodality nuclear medicine imaging in three-dimensional radiation treatment planning for lung cancer: challenges and prospects. *Lung Cancer* 1999, 23: 105-114.
58. Munro AJ. What now for postoperative radiotherapy for lung cancer? *Lancet* 1998, 352: 250-251.
59. Nag S, Kelly JF, Horton JL, et al. Recommendations from the American Brachytherapy Society. Brachytherapy for carcinoma of the lung. *Oncology* 2001, 15: 371-381.
60. Nestle U, Walter K, Schmidt S, et al. 18F-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) for the planning of radiotherapy in lung cancer: high impact in patients with atelectasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999, 44: 593-597.

61. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *Br Med J* 1995, 311: 899-909.
62. Orton CG, Mondalek PM, Spicka JT, et al. Lung corrections in photon beam treatment planning: are we ready? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984, 10: 2191-2199.
63. Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, et al. Lung cancer. Principles and practice. Lippincott-Williams and Wilkins, Philadelphia - Baltimore - New York-London - Buenos Aires - Hong Kong - Sydney - Tokyo, 2nd ed, 2000.
64. Pisch J, Villamena PC, Harvey JC, et al. High dose-rate endobronchial irradiation in malignant airway obstruction. *Chest* 1993, 104: 721-725.
65. Pisch J, Malamud S, Harvey J, et al. Simultaneous chemoradiation in advanced non-small cell lung cancer. *Semin Surg Oncol* 1993, 9: 120-126.
66. Pisch J, Berson AM, Malamud S, et al. Chemoradiation in advanced non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995, 33: 183-188.
67. Pisch J, Harvey JC, Panigrahi N, et al. Iodine-125 volume implant in patients with medically unresectable stage I lung cancer. *Endocuriether Hypertherm Oncol* 1996, 12: 165-170.
68. Pisch J. Radiotherapy. In: Thoracic surgical oncology (eds: Beattie EJ, Bloom ND, Harvey JC) Churchill Livingstone, New York - Edinburgh - London - Melbourne - Tokyo, 1996, pp 51-57.
69. Pisch J, Malamud S, Ésik O, et al. Concurrent paclitaxel-cisplatin and twice-a-day irradiation in stage IIIA and IIIB NSCLC shows improvement in local control and survival with acceptable toxicity. (közlésre benyújtva)
70. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet* 1998, 352: 257-263.
71. Radiation Therapy Oncology Group. A phase I/II dose escalation study using three dimensional conformal radiation therapy post induction chemotherapy with locally advanced inoperable, non-small cell lung cancer. Philadelphia, RTOG protocol 93-11, 1994.
72. Rahóty P, Gódey M, Horváth Á, et al. A tüdő rosszindulatú daganatai. In: Az onkoterápia irányelvei (szerk: Kásler M) B+V Lap- és Könyvkiadó Kft. Budapest, 2001, pp 289-310.
73. Rasey JS, Koh W-J, Evans ML, et al. Quantifying regional hypoxia in human tumors with positron emission tomography of [18F]fluoromisonidazole: a pretherapy study of 37 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996, 36: 417-428.
74. Royal College of Pathologists. Minimum dataset for lung cancer histopathology reports. London, 1998.
75. Rowell NP. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer. *Lancet* 1998, 352: 1384.
76. RTOG/EORTC. Late effects on normal tissues (LENT). Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995, 31: 1041-1364.
77. Sabin FR. The lymphatic system in human embryos, with a consideration of the morphology of the system as a whole. *Am J Anat* 1909, 9: 43-91.
78. Schedel H, Rohloff R, Huber RM, et al. Endoluminale Bestrahlung mit dem HDR-Iridium-192-Afterloading-verfahren bei tracheobronchialen Tumoren. *Strahlenther Onkol* 1988, 164: 202-207.
79. Schultheiss TE. Spinal cord radiation „tolerance”: doctrine versus data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990, 19: 219-221.
80. Schultheiss TE, Kun LE, Ang KK, et al. Radiation response of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995, 31: 1093-1112.
81. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000, 18: 2095-2103.
82. Shields TW. Preoperative radiation therapy in the treatment of bronchial carcinoma. *Cancer* 1972, 30: 1388-1394.
83. Speiser BL, Spratling L. Remote afterloading brachytherapy for the local control of endobronchial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993, 25: 579-587.
84. Speiser BL. Management of occult carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996, 34: 1179-1180.
85. Spiessl B, Beahrs OH, Hermanek P, et al. (eds) TNM atlas. Illustrated guide to the TNM/pTNM classification of malignant tumours. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York-London-Paris-Tokyo-Hong Kong-Barcelona, 3rd ed, 1990, pp 56-61.
86. Sridhar KS, Thurer RJ, Markoe AM, et al. Multidisciplinary approach to the treatment of locally and regionally advanced non-small cell lung cancer: University of Miami experience. *Semin Surg Oncol* 1993, 9: 114-119.
87. Stewart JR, Fajardo LF. Dose response in human and experimental radiation-induced heart disease. Application of the Nominal Standard Dose (NSD) concept. *Radiology* 1971, 99: 403-408.
88. Stewart LA, Burdett S, Parmar MKB, et al. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer. *Lancet* 1998, 352: 1385-1386.
89. The Japan Lung Cancer Society. Classification of lung cancer. Kanehara and Co Ltd, Tokyo, 1st English ed, 2000.
90. The Lung Cancer Study Group. Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. *N Eng J Med* 1986, 315: 1377-1381.
91. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92: 205-216.
92. Trastek VF, Pairolero PC, Piehler JM, et al. En bloc (non-chest wall) resection for bronchogenic carcinoma with parietal fixation. Factors affecting survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984, 87: 352-358.
93. Van Houtte P, Rocmans P, Smets P, et al. Postoperative radiation therapy in lung cancer: a controlled trial after resection of curative design. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980, 6: 983-986.
94. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, et al. Lymph node staging in non-small-cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *J Clin Oncol* 1998, 16: 2142-2149.
95. Warram J. Preoperative irradiation of cancer of the lung: final report of a therapeutic trial. A collaborative study. *Cancer* 1975, 36: 914-925.
96. WHO. Reporting results of cancer treatment. In: WHO Handbook. WHO Offset publication No. 48. WHO, Geneva, 1979.
97. Wilmshurst JM, Barrington SF, Pritchard D, et al. Positron emission tomography in imaging spinal cord tumors. *J Child Neurol* 2000, 15: 465-472.
98. Wong CS, Dyk J, Milosevic M, et al. Radiation myelopathy following single courses of radiotherapy and retreatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994, 30: 575-581.
99. Wong JW, Sharpe MB, Jaffray DA, et al. The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999, 44: 911-919.
100. Zubrod CG, Scheiderman MA, Frei E, et al. Appraisal of methods for the study of chemotherapy in man: comparative therapeutic trial of nitrogen mustards and triethylene thiophosphoramide. *J Chron Dis* 1960, 11: 7-33.