



# ÚJ TÖREKVÉSEK AZ EMLŐDAGANATOS BETEGEK RADIOGÉN TÜDŐKÁROSODÁSÁNAK MEGELŐZÉSÉRE

Ph.D. Tézis

**Varga Zoltán**

Témavezető:

Prof. Dr. Kahán Zsuzsanna

Szegedi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

Onkoterápiás Klinika

**Szeged**

**2010**

## 1. BEVEZETÉS

A különböző adjuváns kezelések, mint a posztoperatív sugárterápia és a gyógyszeres kezelések hozzájárulnak az emlőrákos halálozás csökkentéséhez. Az utóbbi években a teleterápia standard része lett az emlőmegtartó műtéttel kezelt betegek ellátásának, sőt olykor mastectomia után is szükséges. A sugárkezelés késői mellékhatásokat okozhat, ilyen a radiogén pneumonitis és tüdő fibrosis. A korai tüdőkárosodás a sugárterápia után 1 éven belül pneumonitis formájában jelentkezik, ez után legtöbbször definitív fibrosis fordul elő. A legfontosabb rizikófaktorok az idős életkor, a nagy besugárzott tüdő volumen és a magas átlagos tüdő dózis. Egyes vizsgálatok azt mutatják, hogy a sugárkezeléssel kombinált gyógyszeres kezelések is hatással lehetnek a tüdőkárosodás kialakulására. A taxán-bázisú kemoterápia, illetve a tamoxifennel végzett hormonterápia radiogén tüdőkárosodásban játszott szerepét illetően ellentmondásos eredményeket közöltek, míg az aromatázgátlók hatását nem vizsgálták. A CT alapú 3 dimenziós (3D) konformális besugárzás elengedhetetlen a céltérfogatok dóziseloszlásának optimalizálásához, és a rizikószervek (tüdő, szív, ellenoldali emlő) dózisterhelésének minimalizálásához. A tüdő sugárterhelésének csökkentésére különböző eljárások léteznek, melyek közül a legegyszerűbb az individuális betegpozicionálás. A hason fekvő pozícióban végzett sugárterápia jelentősen alacsonyabb dózisterheléssel jár főként az azonos oldali tüdő esetében, de egyes eredmények szerint a szívterhelés, és a dózishomogenitás szempontjából is előnyös.

## 2. CÉLKITŰZÉSEK

2.1 Prospektív vizsgálat a korai és késői radiogén tüdőkárosodás rizikófaktorainak elemzésére korai emlőrákos betegeken.

Célul tűztük ki, hogy megvizsgáljuk, a tüdő radiogén szövődményeinek kialakulása milyen kapcsolatban áll a betegjellemzőkkel (kor, dohányzás), a szisztémás kezelésekkel (tamoxifen, aromatázgátlók vagy taxán-alapú kemoterápia), és a sugárkezelés paramétereivel (átlagos tüdő dózis, besugárzott tüdővolumen, régiók besugárzása).

2.2 Prospektív vizsgálat a hason fekvő pozícióban végzett emlőbesugárzás a rizikószervek sugárterhelésre gyakorolt hatásának és kivitelezhetőségének tanulmányozására.

Célul tűztük ki a módszer kifejlesztését, a hason fekvő pozícióban végzett besugárzás dozimetriai paramétereinek vizsgálatát a konvencionálisan háton fekve végzett sugárterápiával összevetve. Megfigyeltük a hason fekve végzett besugárzás tolerálhatóságát és reprodukálhatóságát. Célul tűztük ki a hason fekvő pozícióban végzett sugárterápiából leginkább profitáló betegek kiválasztását.

### 3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.1. A korai és késői radiogén tüdőkárosodás rizikótényezői

3.1.1. Betegek

A klinikánkon 2001–2008 között megjelent posztoperatív sugárkezelésben részesített betegeket vizsgáltuk. A műtét vagy mastectomia vagy emlő excízió volt, sentinel nyirokcsomó biopsziával és/vagy axilláris blockdissectio-val. A szisztémás kezelés szerint a betegeket 4 csoportba soroltuk (Tamoxifen, Aromatázgátló, Taxán-alapú kemoterápia és Kontroll). A dohányzási szokások szempontjából két kategóriát különböztettünk meg: nem dohányzók illetve valaha/jelenleg dohányzók.

3.1.2. Módszerek

#### *Sugárterápia*

Minden esetben CT alapú 3 dimenziós tervezést és konformális sugárterápiát alkalmaztunk, háton fekvő pozícióban. A CT vizsgálatok 1 cm-es szeletvastagsággal történtek. A besugárzandó térfogatot (operált emlő vagy mellkasfal, nyirokrégiók) a klinikai protokoll alapján határoztuk meg. A céltérfogatot (PTV) és a rizikószerveket a CT-szeleteken a tervezőrendszerben történt kontúrozással határoztuk meg. A dóziseloszlást a dózis-térfogat hisztogramok segítségével, valamint szeletenkénti és 3D dózismegjelenítéssel elemeztük. Az emlő/mellkasfal és a mamma interna nyirokcsomók ellátására hagyományos tangenciális mezőket alkalmaztunk, 2005-től a jobb dózis-homogenitás érdekében egyedileg tervezett 6 vagy 15 MV energiájú szegmensekkel kiegészítve. A supraklavikuláris, axilláris nyirokrégiók besugárzása direkt foton mezővel történt. A tumorágy-besugárzáshoz 6 MV-es foton mezőket vagy 8-15 MeV-es elektron mezőket használtunk. Az emlő/mellkasfal, nyirokrégiók előírt dózisa 25x2Gy volt, míg a tumorágy dózisa 5x2Gy vagy 8x2Gy volt. A rizikószervek védelmére a helyi protokollnak megfelelő dóziskorlátokat alkalmaztunk. A tüdőterhelés jellemzésére a 20 Gy-nél nagyobb dózissal terhelt tüdőtérfogatot ( $V_{20Gy}$ ) és a tüdő

átlagos dózist (MLD) alkalmaztuk. A 2005-ben bevezetett új technikai háttér és besugárzástervező rendszer a sugárterápia fizikai paramétereit lényegesen nem befolyásolta.

#### *A tüdő károsodásának mérése*

A betegek klinikai és CT-vizsgálatát a besugárzás befejezése után 3 hónappal és 1 évvel végeztük. A lehetséges tüdőkárosodás tüneteit (láz, köhögés, egyéb tünetek) és a CT-sorozatokon látható eltéréseket egyaránt regisztráltuk. A CT felvételeket a besugárzás előtt készült vizsgálattal összehasonlítva két orvos értékelte egymástól függetlenül, és a CTC AE vs. 2 alapján állapította meg a korai vagy késői tüdőkárosodás fennállását. A tüdődenzitást 2 kitüntetett síkban mértük: az aorta eredésének magasságában ( $MDC_{LHV}$ ) és a klavikulafej síkjában ( $MDC_{HC}$ ), az ellenoldali tüdő denzitásával korrigálva. A tüdődenzitás változásának mérését saját módszerrel végeztük.

#### *Statisztikai analízis*

A betegjellemzőket és a sugárterápiás adatokat a radiogén tüdőkárosodás szempontjából a teljes populációban, és a szisztémás kezelés szerinti 4 betegcsoportban egyaránt vizsgáltuk. Egyváltozós ANOVA illetve khi-négyzet tesztet alkalmaztunk a folytonos illetve kategórikus változók esetében. Az életkor és a tüdőterhelés kapcsolatát kovariancia-analízissel elemeztük. A tüdőkárosodás és az életkor illetve a tüdődenzitás közötti összefüggést kétmintás t-próbával vizsgáltuk. A korai illetve a késői tüdő szövődmények rizikóját logisztikus regressziós modell segítségével analizáltuk mind a klinikai tünetet okozó, mind pedig a csupán CT eltéréssel járó esetekben. Először egyváltozós regressziós modellt használtunk az egyes rizikófaktorok szerint, majd többváltozós modell segítségével vizsgáltuk az együttes hatást illetve az interakciókat. A statisztikai elemzéseket SPSS 15.0 for Windows programban végeztük.

### 3.2. A betegpozícionálás hatása a rizikószervek sugárterhelésére

#### 3.2.1. Betegek

A vizsgálatban emlőmegtartó műtét utáni posztoperatív sugárkezelést igénylő korai emlődaganatos betegek szerepeltek, a kezelendő emlő méretétől és alakjától függetlenül.

A vizsgálat első fázisában (20 beteg) ugyan minden beteget háton fekvőként kezeltünk, de besugárzási tervet mindkét fektetési pozícióban készítettünk. A második fázisban (41 beteg) a betegeket randomizálva hason vagy háton fekvőként kezeltük. A hason fekvő emlőbesugárzásra legalkalmasabb betegcsoport meghatározása céljából különböző betegjellemzőket rögzítettünk (életkor, súly, magasság, testtömeg-index, csípő-, derék- és mellbőség).

### 3.2.2. Módszerek

#### *Sugárterápia*

A betegek hason és háton történő pozicionálását AOI (All In One) Solution™ (ORFIT, Belgium) betegrögzítő rendszer segítségével végeztük az intézeti protokollnak megfelelően. Háton fekve 5 pontos termoplasztikus maszkrögzítést alkalmaztunk, míg hason fekve nem használtunk maszkrögzítést. Az ellenoldali emlő kímélete céljából mindkét testhelyzetben különös gondot fordítottunk az emlő sugármezőből történő kizárására. A céltérfogatok, rizikószervek kontúrozását illetve a besugárzás-tervezést a 3.1.2. pontban leírtak szerint végeztük. A dózishomogenitást a céltérfogatokban a 47,5 Gy és az 53,5 Gy dózisok közé eső térfogat ( $V_{95\%-107\%}$ ) százalékos arányával jellemeztük. A rizikószervek sugárterhelésének méréséhez a tüdő  $V_{20Gy}$  és MLD mellett a szív  $V_{25Gy}$  és  $V_{30Gy}$ , az ellenoldali emlő átlagdózisát, és az ellenoldali emlő  $V_{5Gy}$  paramétereit rögzítettük mindkét pozícióban. A beteg anatómiai sajátosságait az emlőtérfogattal, a centrális tüdőtávolsággal (CLD), valamint a tangenciális mezők tengelyeinek belépési pontja közötti távolsággal (BS) jellemeztük.

#### *A repozicionálás pontosságának mérése*

A vizsgálat második fázisában a cél az volt, hogy összehasonlítsuk a betegbeállítás pontosságát és a mellékhatásokat a két pozícióban. Először az izocenter helyét ellenőriztük a CT szimulátorban a sugárkezelést megelőzően. A szükséges elmozdítás koordinátáiból 3 dimenziós vektort számítottunk. A repozicionálás pontosságát a sugárkezelés alatt heti 3 alkalommal ellenőriztük elektronikus port készítő eszközzel (Beamview™ vs. 2.2, Siemens), a bőrön lévő sugárelnyelő markerek segítségével. A tangenciális mezőkkel készített portfelvételeket összevetettük a tervezőrendszerben, az adott mezőhöz tartozó digitálisan rekonstruált röntgenfelvétellel. A portképek elemzésénél a bőrön lévő markerek távolsága mellett a CLD mérését, a sugármezőbe eső tüdővolumen nagyságát, valamint a mező széle és a emlő felszíne közötti távolságot mértük. A szükséges korrekciókat a kezelés előtt elvégeztük, és 2 dimenziós vektori eredőjüket rögzítettük. A betegcsoportra vonatkozó szisztematikus és véletlen hiba, valamint az egyéni beállítási pontatlanság számítását a szimuláláskor képzett 3D vektor és a kezelés alatt mért 2D vektorok alapján a hagyományos képletek szerint végeztük. A kezelés végén észlelt akut bőrreakciót (CTC AE vs. 3.0 alapján osztályozva) a fektetési mód szerint elemeztük.

### *Statisztikai analízis*

A besugárzási tervek adatait és a repozícionálási pontosságot a betegjellemzők függvényében Student-féle párosított és kétmintás t-próba, khi-négyzet próba, regressziós analízis, ANOVA teszt illetve logisztikus regresszió segítségével elemeztük. A statisztikai analízishez SPSS 11.0 for Windows programot használtunk.

## **4. EREDMÉNYEK**

### 4.1. A korai és késői radiogén tüdőkárosodás rizikótényezői

#### 4.1.1. Egyszerű analízis

Összesen 328 beteg adatát dolgoztuk fel. A betegek átlagos életkora ( $\pm$ SE)  $59,4 \pm 0,6$  (28,2-87,1) év volt. A régiós emlő/mellkasfal besugárzások aránya, és ezáltal az MLD és  $V_{20Gy}$  szignifikánsan magasabb volt a Taxán csoportban ( $p < 0,001$ ). A jelenleg vagy valaha dohányzók aránya a Tamoxifen csoportban volt a legmagasabb ( $p = 0,052$ ). A betegek 41,8%-ában fordult elő korai radiogén CT eltérés, míg 5,8%-ban enyhe tünetek is jelentkeztek. Radiogén grade I fibrosis az esetek 30,4%-ában alakult ki, míg tünetet egy esetben sem tapasztaltunk. A kialakult pneumonitis és fibrosis előfordulási gyakorisága nem változott szignifikánsan a vizsgálat során. Kiemelkedően szignifikáns összefüggés mutatkozott a korai illetve késői tüdőelváltozások és a betegek életkora, az MLD valamint a  $V_{20Gy}$  kapcsolatában. Gyenge negatív korrelációt ( $r = -0,143$ ,  $p = 0,009$ ) tapasztaltunk az életkor és az MLD között a teljes betegcsoportban. Szignifikáns összefüggést észleltünk a nyirokrégiók besugárzása és a korai ( $p = 0,017$ ) és a késői ( $p < 0,001$ ) tüdőkárosodás kialakulása között. A sugárterápia után 1 évvel a grade I fibrosis gyakoribb volt a mastectomiás betegeknél ( $p < 0,001$ ). Szignifikánsan nagyobb arányban volt szükséges a nyirokrégiók besugárzása mastectomia (49,6%), mint emlőmegtartó műtét után (32,6%) ( $p = 0,003$ ). A dohányzási szokások nem voltak szignifikáns hatással a korai vagy a késői tüdőkárosodás kialakulására.

A grade I pneumonitis és grade I fibrosis előfordulási aránya nem különbözött jelentősen a 4 csoportban, de a tünettől járó grade I pneumonitis nagyobb százalékban jelentkezett a Tamoxifen csoportban ( $p = 0,076$ ). A Tamoxifen csoportban a tünettől járó pneumonitises betegek átlagos életkora szignifikánsan magasabb volt, mint a tüdőkárosodást nem mutató betegeké ( $p = 0,013$ ). Szignifikáns összefüggést találtunk a grade I pneumonitis és a grade I fibrosis kialakulása között ( $p < 0,001$ , McNemar-teszt). A tüdőben mért átlagos denzitás-változás mértéke nem különbözött a

szisztémás kezelések szempontjából, bár összefüggést mutatott a pneumonitis illetve a fibrosis kialakulásával.

#### 4.1.2. Egyváltozós analízis

A pneumonitis és fibrosis rizikójának becsléséhez először a kor, az átlagos tüdő dózis és a szisztémás kezelések hatását egyváltozós logisztikus regressziós modell segítségével elemeztük. A legjelentősebb rizikófaktornak a beteg életkora bizonyult mind a korai (OR=1,030 életévenként; 95% CI: 1,009-1,051;  $p=0,004$ ), mind a késői (OR=1,054 életévenként; 95% CI: 1,029-1,081;  $p<0,001$ ) tüdőkárosodás esetén. Hasonló összefüggés volt a tüdőt terhelő átlag dózis és a grade I pneumonitis (OR=1,080 az átlag dózis 1 Gy-vel való növekedése esetén; 95% CI: 1,027-1,135;  $p=0,003$ ), valamint a grade I fibrosis (OR=1,156 az átlag dózis 1 Gy-vel való növekedése esetén; 95% CI: 1,091-1,224;  $p<0,001$ ) előfordulása között. Nem találtunk szignifikáns kapcsolatot a korai vagy késői tüdőkárosodás rizikója és a szisztémás kezelés között.

#### 4.1.3. Többváltozós analízis

A kor, az MLD és a szisztémás kezelés együttes hatását illetve interakciójukat többváltozós regressziós modell alapján vizsgáltuk. Mind a korai, mind a késői tüdőkárosodás esetében független rizikófaktornak bizonyult az életkor, a tüdőterhelés és a gyógyszeres kezelés. Az életkor és a tüdőterhelés minden modellben szignifikáns volt. Míg a tünettel vagy anélkül jelentkező radiogén pneumonitis rizikója és a szisztémás kezelés nem-szignifikáns trendet mutatott ( $p=0,080$  és  $p=0,064$ ), addig a fibrosis kialakulására a szisztémás kezelés szignifikánsan hatással volt ( $p=0,010$ ). A radiogén fibrosis kockázatát a Tamoxifen terápia szignifikánsan emeli (OR=2,442; 95% CI: 1,120-5,326;  $p=0,025$ ). Szignifikáns interakciót a szisztémás kezelések és dozimetriai paraméterek között nem találtunk, még a betegek speciális alcsoportjában sem.

### 4.2. A betegpozícionálás hatása a rizikószervek sugárterhelésére

#### 4.2.1. Egyszerű analízis

A vizsgálat első fázisában 20, míg a második, kivitelezhetőségi fázisban 41 beteg adatait elemeztük. Az átlagos életkor ( $\pm$ SD) a teljes betegcsoportban  $56,0\pm 9,6$  (29,3-73,9) év, míg csak a második fázisban  $56,6\pm 9,9$  (29,3-73,6) év volt. Huszonhét beteg jobb oldali, míg 34 beteg bal oldali emlőbesugárzást kapott. A kor, a súly, a magasság, a csípőkörfogot és a BS nem különbözött a hason illetve háton kezelt betegcsoport között. A tumorágy besugárzás és a szisztémás kezelés is hasonló volt.

#### 4.2.2. Besugárzási tervek összevetése a betegpozícionálás szerint

Először a sugárterápiás terveket elemeztük a teljes populációban. Az átlagos ( $\pm$ SD)  $V_{95\%-107\%}$   $85,1\pm 4,2\%$  illetve  $89,2\pm 2,2\%$  volt a hason illetve háton készült tervek esetében ( $p < 0,001$ ). A dózis homogenitás nem függött a PTV térfogatától vagy a BS-től. Az azonos oldali tüdő  $V_{20Gy}$  ( $3,3\pm 2,5\%$  és  $14,3\pm 5,4\%$ ;  $p < 0,001$ ) illetve az MLD ( $2,02\pm 1,23Gy$  és  $7,45\pm 2,62$ ;  $p < 0,001$ ) drámaian alacsonyabb volt a hason fekvő pozícióban, mint háton fekvő. A bal oldali besugárzást kapott betegeket vizsgálva nem találtunk szignifikáns különbséget a szív átlagdózisában, illetve a szív  $V_{25Gy}$  és  $V_{30Gy}$  értékekben a pozícionálás szerint. Az első 20 beteg terveit elemezve az ellenoldali emlőben jelentősen magasabb dózisterhelést találtunk hason, mint háton fekvő. A második fázisban kezelt 41 betegnél az ellenoldali emlő pozícionálására alkalmazott ékpárnának köszönhetően, szignifikáns különbség nem mutatkozott. A betegek anatómiai jellemzőit vizsgálva azt tapasztaltuk, hogy a csak a CLD van szignifikáns hatással az átlagos tüdődózisra ( $r=0,843$ ,  $p < 0,001$ ) és a  $V_{20Gy}$ -re ( $r=0,733$ ,  $p < 0,001$ ).

#### 4.2.3. A hason fekvő emlőbesugárzás kivitelezhetősége

A vizsgálat második szakaszában az eljárás túrhetőségét, a repozícionálási pontosságot és a bőrreakciókat elemeztük. A hason fekvő kezelést 1 kivétellel (radiodermatitis miatt 1 hét szünet) minden beteg jól tolerálta. Az ellenőrzött betegbeállítások 20,3%-ában (61/301) illetve 20,3%-ában (62/306) volt szükség korrekcióra a hason illetve a háton kezelt betegeknél. A rögzített eltolásvektorok átlagos hossza  $8,06\pm 4,66$  mm (3,00-22,56) és  $6,60\pm 3,05$  mm (3,00-21,19) szignifikánsan különbözött hason illetve háton ( $p=0,021$ ). A teljes populációra vonatkozó véletlen hiba 3,89 mm és 2,97 mm volt, míg a szisztematikus hiba 0,86 mm és 0,82 mm volt hason illetve háton. A vizsgálat teljes időtartamát figyelembe véve a beállítási pontosság kedvezőbb volt a háton fektetés esetében ( $p=0,061$ ). A repozícionálási pontosságot időben elemezve a hason kezelt betegek esetében a egyénre vonatkozó véletlen hiba csökkenő tendenciát mutatott. A háton fekvő betegeknél ilyen tendencia nem volt kimutatható. A beállítási pontosság hason fekvő nem függött egy betegjellemtől sem, míg háton fekvő szignifikánsan jobb volt kisebb testsúly ( $p=0,01$ ), kisebb testtömeg-index ( $p=0,011$ ), kisebb derékbőség ( $p=0,039$ ), kisebb emlő-térfogat ( $p=0,007$ ), valamint kisebb BS ( $p=0,001$ ) esetén. A betegek 55%-ánál illetve 38,1%-ánál jelentkezett grade I, míg 35%-ánál illetve 19,5%-ánál grade II radiodermatitis, hason illetve háton ( $p=0,025$ ). Az akut bőrreakciók kialakulása nem mutatott összefüggést a dózishomogenitással a PTV-ben, vagy a repozícionálás bizonytalanságával.



## 5. MEGBESZÉLÉS

### 5.1. A korai és késői radiogén tüdőkárosodás rizikótényezői

Prospektív vizsgálatunkban a betegek egyharmadánál észleltünk radiogén tüdőelváltozást, többnyire tünet nélkül. A legfontosabb rizikófaktornak a magas életkor és a nagy átlagos tüdő dózis bizonyult. A postmastectomiás és a nyirokrégiós besugárzás a tüdőterhelés növelésével fokozza a tüdőkárosodás kockázatát, míg a dohányzásnak nincs szignifikáns hatása. A sugárkezeléssel együtt adott Tamoxifen terápia az egyéb hatásoktól függetlenül növeli a tüdőfibrosis kialakulásának rizikóját, míg az aromatázgátlók és a taxán-alapú kemoterápiák ilyen hatását nem tapasztaltuk.

A vizsgálat megerősítette, hogy a Tamoxifen terápia jelentős befolyással van a radiogén tüdőfibrosis kialakulására, függetlenül a kor és tüdőterhelés hatásától. Az életkor meghatározó szerepét támogatja, hogy a Tamoxifen csoporton belül szignifikánsan idősebbek voltak a tünettől járó pneumonitises betegek, míg a Taxán csoportban a magas tüdőterhelés ellenére ritka volt tüdőkárosodás, feltehetően a fiatal életkor miatt. Módszereinkkel (konformális sugárterápia és individualizált gyógyszeres terápia) jelentősen hozzájárultunk a radiogén tüdőkárosodás mechanizmusának tisztázásához.

### 5.2. A betegpozícionálás hatása a rizikószervek sugárterhelésére

A hason és háton fekvő végzett emlőbesugárzást dozimetriai és kivitelezhetőségi szempontból elemeztük. Eredményeink azt mutatják, hogy a hason fekvő pozícióban végzett besugárzás elsődleges előnye az azonos oldali tüdő dózisterhelésének radikális csökkenése, míg a szív és ellenoldali emlő sugárterhelése hasonló a hagyományos, háton végzett besugárzáshoz. A dózishomogenitás szempontjából a hason fekvő testhelyzetnek előnyét nem tudtuk igazolni. Betegeink jól tolerálhatónak találták a hason fekvő pozíciót, egyetlen esetben sem kellett felfüggeszteni a kezelést. Véleményünk szerint a repozicionálási pontosság kulcskérdés a sugárterápiában, különösen a modern, precíz technikák alkalmazásakor. Új eredmény, hogy a beállítási pontosság háton fekvő rosszabb a túlsúlyos betegeknél. Meggyőződésünk, hogy a protokoll pontos betartása és a relatíve jó repozicionálási pontosság feltétele a mindkét pozícióban alkalmazott kényelmes fektetőrendszer és a maszkrogzítés. A beállítási pontosság hason fekvő idővel javult, ez a tapasztalatszerzéssel magyarázható. Ez volt az első randomizált klinikai vizsgálat, amely összehasonlította a két különböző pozícióban végzett emlőbesugárzást. Olyan paramétert kerestünk, melyek jelzi a magas tüdőterhelés veszélyét a háton történő sugárkezelés során. A különféle

anatómiai jellemzők közül csak a CLD mutatott összefüggést a tüdőterheléssel, ezért javasoljuk ennek megfigyelését a hason fekvő pozícióban történő besugárzásra történő kiválasztáshoz.

## **6. KÖVETKEZTETÉSEK**

6.1. A korai vagy késői radiogén tüdőkárosodás független rizikófaktora az életkor, a tüdőterhelés, valamint a Tamoxifen terápia, ezért az utóbbit nem javasoljuk a sugárkezelés alatt.

6.2. A tüdőterhelés csökkentésének hatékony módja az emlőbesugárzás hason fekvő helyzetben történő kivitelezése. Különösen nagyobb CLD esetén javasoljuk. Nagy figyelmet kell fordítani a betegbeállítás pontosságára; megfelelő tapasztalatszerzés után ajánljuk mindennapi gyakorlati alkalmazását.

## 7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt végtelenül hálás vagyok témavezetőmnek, Kahán Zsuzsanna professzor asszonynak, aki ösztönzésével és felbecsülhetetlen szakmai támogatásával képessé tett a tudományos munkára és a disszertáció elkészítésére.

Köszönetet mondok Thurzó László professzor úrnak, a Szegedi Tudományegyetem Onkoterápiás Klinika igazgatójának, aki lehetővé tette, hogy az intézetben kiváló szakmai körülmények között végeztem munkámat.

Kifejezem nagybecsülésemet kollégáimnak, Dr. Hideghéty Katalin, Dr. Szil Elemér egyetemi docenseknek és Dr. Cserháti Adrienn radiológusnak, akik magas szintű szakmai munkájukkal hozzájárultak a klinikán végzett tudományos vizsgálatok lefolytatásához.

Külön köszönet jár Stéhlikné Dr. Boda Krisztina, egyetemi docensnek a biostatisztika területén végzett pótolhatatlan oktató és tudományos munkájáért.

Megköszönöm az SZTE Onkoterápiás Klinikája minden dolgozójának (orvosoknak, asszisztenseknek, fizikusoknak), hogy magas színvonalú munkájukkal, támogatásukkal és önzetlen segítségükkel a disszertáció, és az alapját képező tudományos eredmények létrejöttek.

Végül, de nem utolsósorban feleségemnek és gyermekemnek, akik türelmükkel és szeretetükkel támogatták tudományos munkámat.

A disszertációval megköszönöm szüleimnek a belém vetett hitüket, és azt a szellemi és anyagi támogatást, amelyet tanulmányaim során tőlük kaptam.

## AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ PUBLIKÁCIÓK LISTÁJA

- I. **Varga Z.**, Hideghéty K., Mező T., Nikolényi A., Thurzó L., Kahán Zs.  
 Individual positioning: a comparative study of adjuvant breast radiotherapy in the prone vs. the supine position  
*Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2009; 75:94-100.  
**IF: 4,639**
- II. **Varga Z.**, Cserhádi A., Kelemen Gy., Boda K., Thurzó L., Kahán Zs.  
 The role of systemic therapy in the development of lung sequelae after conformal radiotherapy in breast cancer patients  
*Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2010; közlésre elfogadva  
**IF: 4,639**

## AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ PUBLIKÁCIÓK LISTÁJA

- I. Kahán Z., **Varga Z.**, Csenki M., Szabó J., Szil E., Fekete G., Hideghéty K., Boda K., Thurzó L.  
 Törekvés a sugárterápia individualizálására emlőrákban: egyéni rizikóbecslés és egyénileg alkalmazott technikák  
*Orv. Hetil.* 2007; 148:833-841.
- II. Kahán Z., Csenki M., **Varga Z.**, Szil E., Cserhádi A., Balogh A., Gyulai Z., Mándi Y., Boda K., Thurzó L.  
 The risk of early and late lung sequelae after conformal radiotherapy in breast cancer patients  
*Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2007; 68:673-681.  
**IF: 4,27**

**AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ IDÉZHETŐ ABSZTRAKTOK LISTÁJA**

- I. Kahán Zs., **Varga Z.**, Csenki M., Szil E., Balogh A., Gyulai Zs., Mándi Y., Thurzó L.  
Radiogén pneumonitis korai emlőrákos betegek sugárkezelése után: a szisztémás kezelések hatása  
*Magyar Onkol.* 2003; 47:S270, abstr 102
- II. Kahán Z., **Varga Z.**, Csenki M., Szil E., Balogh A., Gyulai Z., Mándi Y., Thurzó L.  
Radiation pneumonitis in early breast cancer patients: effects of systemic treatments  
*Eur. J. Cancer* 2003; S131, abstr 431
- III. Kahán Zs., Csenki M., **Varga Z.**, Szil E., Boda K., Thurzó L.  
Korai tüdőkárosodás emlőrákos betegek konformális adjuváns besugárzását követően  
*Magyar Onkol.* 2005; 49:S267
- IV. **Varga Z.**, Kahán Zs., Csenki M., Szabó J., Nikolényi A., Boda K., Thurzó L.  
Korai tüdőkárosodás értékelése CT-denzitás méréssel  
*Magyar Onkol.* 2005; 49:S276
- V. Csenki M., Hideghéty K., **Varga Z.**, Szabó J., Kahán Zs., Thurzó L.  
Individual patient positioning for adjuvant breast irradiation  
*Radiother. Oncol.* 2006; 81:S284, abstr 698
- VI. **Varga Z.**, Kahán Zs., Hideghéty K., Mező T., Nikolényi A., Thurzó L.  
Accuracy of patient repositioning during adjuvant breast radiotherapy in prone position  
*Radiother. Oncol.* 2008; 88:S192, abstr 584
- VII. **Varga Z.**, Hideghéty K., Mező T., Nikolényi A., Thurzó L., Kahán Zs.  
Individual positioning: a comparative study of adjuvant breast radiotherapy in the prone versus supine position  
*Cancer Res.* 2009; 69:S295, abstr 4125