

A korszerű sugárterápiás kezelések mellékhatásainak metaanalízise prosztatarákos betegeknél

Zemplényi Antal Tamás^{1, 4} ■ Mangel László dr.² ■ Kaló Zoltán dr.^{6, 7}
Endrei Dóra dr.^{3, 4} ■ Lohner Szimonetta dr.⁵ ■ Boncz Imre dr.⁴

Pécsi Tudományegyetem, ¹Kancellária, Egészségügyi Gazdálkodási Igazgatóság, ²Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Onkoterápiás Intézet, ³Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, ⁴Egészségtudományi Kar, Egészségbiztosítási Intézet, ⁵Klinikai Központ, Cochrane Hungary, Pécs
⁶Eötvös Loránd Tudományegyetem, Egészség-gazdaságtani Kutatóközpont, Budapest
⁷Syreon Kutató Intézet, Budapest

Bevezetés: A sugárterápia technológiai fejlődésének egyik célterülete a prosztatarák megfelelő sugaras ellátása. **Célkitűzés:** Az elemzés célja a normálfractionálás és a hipofractionált, illetve a konvencionális és a magas dóziszú intenzitásmodulált sugárterápia biztonságosságának vizsgálata. **Módszer:** A sugárkezelés szövődményeinek gyakoriságát metaanalízissel elemezték. **Eredmények:** Magasabb dóziszú intenzitásmodulált sugárterápiával sem a súlyos urogenitalis (akut: $p = 0,9$, késői: $p = 0,95$), sem a mérsékelt vagy súlyos gastrointestinalis (akut: N/A, késői: $p = 0,08$) mellékhatásokban nincs eltérés a hagyományos besugárzási eljárásokhoz képest. A mérsékelt akut (relatív kockázat = 1,39, 95%-os konfidenciaintervallum: 1,09–1,78, $p = 0,008$) és késői (relatív kockázat = 1,48, 95%-os konfidenciaintervallum: 1,26–1,75, $p < 0,00001$) urogenitalis mellékhatások relatív kockázata magasabb. A hipofractionált besugárzás súlyos urogenitalis (akut: N/A, késői: $p = 0,73$) és mérsékelt vagy súlyos gastrointestinalis (akut $p = 0,73$, késői $p = 0,55$) mellékhatásráta sem tér el a normálfractionálású kezeléstől, azonban a mérsékelt késői urogenitalis mellékhatás kockázata magasabb (relatív kockázat = 1,39, 95%-os konfidenciaintervallum: 1,00–1,94, $p = 0,05$). **Következtetések:** Intenzitásmodulált sugártervezés és képvezérelt kezelésiskiszolgáltatás mellett a hipofractionált és az emelt dóziszú protokoll egyaránt biztonságos. Orv. Hetil., 2016, 157(20), 776–788.

Kulcsszavak: prosztatarák, sugárterápia, hipofractionálás, metaanalízis

Meta-analysis of the side-effect profiles of modern radiation therapies for patients with prostate cancer

Introduction: One of the most relevant focus of recent developments in radiotherapy technology was the adequate irradiation of prostate cancer. **Aim:** The aim of this study was to analyse the safety of normo- and hypofractionated and high dose intensity-modulated radiotherapy. **Method:** Toxicities were identified through literature review and evidence was synthesized with meta-analytical methods. **Results:** The use of high dose intensity-modulated radiotherapy resulted in no difference in severe genitourinary (acute $p = 0.9$; late $p = 0.95$) and moderate or severe gastrointestinal (acute: N/A; late: $p = 0.08$) toxicities compared to 3D conformal radiation therapy. The risk ratio of moderate acute (RR = 1.39, 95% CI: 1.09–1.78; $p = 0.008$) and late genitourinary toxicities (RR = 1.48, 95% CI: 1.26–1.75; $p < 0.00001$) was higher. There was no difference in hypo- and normofractionated intensity-modulated radiotherapy regarding severe genitourinary (acute: N/A; late: $p = 0.73$) and moderate or severe gastrointestinal (acute: $p = 0.73$; late: $p = 0.55$) toxicities, the risk of late moderate genitourinary toxicities was higher when using hypofractionation scheme (RR = 1.39, 95% CI: 1.00–1.94; $p = 0.05$). **Conclusions:** The use of normo- and hypofractionated and high dose intensity-modulated radiotherapy proved to be safe. However the higher risk of moderate genitourinary adverse events require an extensive clinical risk estimation.

Keywords: prostatic neoplasm, radiotherapy, dose hypofractionation, meta-analysis

Zemplényi, A. T., Mangel, L., Kaló, Z., Endrei, D., Lohner, Sz., Boncz, I. [Meta-analysis of the side-effect profiles of modern radiation therapies for patients with prostate cancer]. Orv. Hetil., 2016, 157(20), 776–788.

(Beérkezett: 2016. február 14.; elfogadva: 2016. március 17.)

Rövidítések

3D = háromdimenziós; 3DCRT = (3D conformal radiation therapy) háromdimenziós konformális sugárterápia; BED = (biological equivalent dose) biológiailag egyenértékű dózis; CI = konfidenciaintervallum; HF-IMRT = (hypofractionated intensity-modulated radiotherapy) hipofrakcionált intenzitásmodulált sugárterápia; IGRT = (image-guided radiotherapy) képvezérelt sugárterápia; IMRT = (intensity-modulated radiotherapy) intenzitásmodulált sugárterápia; RR = (relative risk) relatív kockázat

A prosztatarák világszerte a férfi lakosság leggyakoribb és típusos daganatos megbetegedése. 2012-ben a világon mintegy 1,1 millió új esetet diagnosztizáltak, ami a férfiak daganatos megbetegedéseinek mintegy 15%-át teszi ki [1]. A nyugati világ legtöbb országában a férfiaknál ez a leggyakoribb daganat, a világ minden országát figyelembe véve a tüdőrák után ez a második leggyakoribb daganatos halálok. Az új esetek száma éves szinten a becslült adatok szerint az Egyesült Államokban körülbelül 250 ezer [2], Európában mintegy 350 ezer [3], Magyarországon megközelítőleg 4000 [4].

A lokalizált prosztatarák gyógyításának elfogadott formája a definitív sugárkezelés. Az is közismert, hogy a jellegzetes prosztataraktípus, az adenocarcinoma szövettani és biológiai jellegzetességei miatt a tartós lokális kontroll eléréséhez magas sugárterápiás dózisok kiszolgáltatására van szükség. Így ebben a daganatos betegségben a sugárterápiás dóziseszkálációnak egyértelmű hatása van a betegség lefolyására, a biokémiai vagy klinikai progresszió késleltetésére és végső soron a teljes túlélés növelésére [5]. A tartós lokális tumorkontroll eléréséhez számtalan szerző javaslata alapján igen magas, 80 Gy körüli dózis kiszolgáltatása szükséges, ezen dózistartomány elérésének igénye pedig már az elmúlt évtizedben óhatatlanul megkövetelte a legkorszerűbb besugárzási technikák alkalmazását. Egy más szempontból tekintve a technológiai fejlődés alkalmazásának egyik legfontosabb területe éppen a prosztatarák megfelelő sugaras ellátása volt, hiszen a modern technológia sokkal inkább biztosítja a magas dózistartomány okozta sugárterápiás szövődmények elkerülését. Az elmúlt években számtalan közlemény foglalkozott a prosztata-daganatok korszerű sugárkezelésének lehetőségeivel [6–9], például az úgynevezett intenzitásmodulált radioterápia (IMRT) egyik leggyakoribb alkalmazási területe éppen a lokalizált prosztatarák ellátása. Természetes, hogy mindezek alapján jogos az igény, hogy a fejlődés eredményeit mindenhol, így Magyarországon is, tudjuk biztosítani a betegek számára [10].

Egyébiránt a sugárterápia már több mint százéves gyógyító célú felhasználása mellett mindig is alapvető szempont volt a súlyos mellékhatások elkerülése. Eppen ezért a klinikai alkalmazás és a dózismeghatározás elsődleges limitáló tényezője a nemkívánatos szövődmények esélyének minimális szinten tartása volt, sokszor és akár a kívánatos effektus rovására is. Eppen ezért a modern

technológia birtokában szintén rendkívül fontos a mellékhatások kialakulási valószínűségének ismerete, hiszen a klinikai területen csak így van jogalapja egy újabb kezelési eljárás bevezetésének. Munkánk célja éppen az, hogy irodalmi ismeretek alapján felmérjük az újabb sugárterápiás módszerek mellékhatás-gyakoriságát és -profilját, ezzel is kiegészítve az előzetes, hatásossággal és költség-hatékonyssággal foglalkozó közleményeink értékét [11, 12].

Jelen referátumunkban azt kívánjuk megvizsgálni, hogy a korszerű és dózisemeléssel alkalmazott IMRT miként befolyásolja a mellékhatások kialakulásának valószínűségét. Másik lehetőségként szintén elemezzük egy modern technológiát felhasználó kezelési metódus, a rövidített, úgynevezett hipofrakcionált IMRT (HF-IMRT) mellékhatásait. Említést érdemel, hogy a prosztataadenocarcinoma biológiai sajátossága az alacsony alfa/béta hányados, ami a magasabb napi frakciók előnyösebb sugárbiológiai hatását jelzi előre [13–17]. E magasabb napi dózisok kiszolgáltatása azonban főleg a késői megjelenésű normális szöveti toxicitás magasabb esélyét is magával vonja. A HF ezért csak modern technológia (IMRT, IGRT) mellett alkalmazható, de mindennek a birtokában a HF-IMRT – hasonló hatékonysággal és nem magasabb toxicitással – közel felére rövidítheti a teljes kezelési kurzust, valamennyire kompenzálva a magasabb bekerülési költségeket, humán erőforrás- és munkaidőigényt. Korábbi közleményeinkben az alkalmazott sugárterápiás módszerek költségeit és költséghatékony-ságát már vizsgáltuk [11, 12, 18]. Jelen elemzésünk célja a dóziseszkáláció és a hipofrakcionált besugárzási módszer alkalmazása esetén kialakuló mellékhatások valószínűségének vizsgálata metaanalízis módszerével.

Módszer

A lokalizált prosztatarákos betegek 3DCRT-vel (háromdimenziós konformális sugárterápiával) vagy IMRT-vel történő sugárkezelésének mellékhatásrátáját átfogó irodalomkutatás útján határoztuk meg. Az irodalomkeresési stratégia a következő elemeket foglalta magában: a releváns szisztematikus irodalmi áttekintések hivatkozásainak vizsgálata, adatbázis-keresés és a területen illetékes szakértőkkel történő konzultáció. Az adatbázis-keresést a Medline és a Scopus adatbázisokon hajtottuk végre 2005 és 2014 közötti időszakokra vonatkozóan. Az irodalomkeresés 2014 augusztusában történt, ami 2015 szeptemberében 2014. december 31-ei dátummal frissítésre került.

A tudományos bizonyítékok hierarchiáját figyelembe véve elsődlegesen randomizált, kontrollált (randomized controlled trial – RCT) vizsgálatokat és szisztematikus irodalmi áttekintésekre épülő metaanalíziseket kerestünk, mivel ezek tekinthetők a bizonyítékokra épülő elemzések szempontjából a leginkább irányadónak [19]. RCT-k hiányában ugyanakkor figyelembe vettünk kohorsz- vagy eset-kontroll vizsgálatokat is.

Az elemzésünk fókuszában lévő vizsgált technológia a normálfractionálású és hipofractionált magas dózisú intenzitásmodulált sugárterápia (IGRT-vel vagy a nélkül). A normálfractionálású IMRT komparátora a hagyományos dózisú háromdimenziós konformális sugárterápia. Magyarországon eddig ez volt tekinthető a lokalizált prosztatarákos betegek ellátása szempontjából rutinszerűen alkalmazott sugárterápiás módszerek. A fractionálás új megközelítésével végzett sugárkezelés komparátora elemzésünkben a normálfractionálású IMRT. Olyan lokalizált prosztatarákos betegek vonatkozó irodalmi adatokat vizsgáltunk, akik számára a kuratív sugárterápia megfelelő kezelési alternatívát kínált. Az elemzés szempontjából vizsgált kimenetel az akut és késői kezelési szövődmény, mellékhatás.

A nem angol nyelven publikált közleményeket nem vettük figyelembe. A prosztata-daganat műtéti eljárással történő kezelése, az extrém hipofractionálású stereotaxiás sugárkezelés (stereotactic body radiation therapy – SBRT), a közelterápiás lehetőségek (brachytherápia, cryotherápia), a beavatkozással nem járó módszerek (watchful waiting, active surveillance), illetve a kizárólag hormonterápiával történő kezelések nem képezték az elemzés tárgyát. Figyelmünk kívül hagytuk továbbá a kizárólag tervezésre, dózisszámításra és céltérfogat-meghatározásra irányuló közleményeket, illetve a komparátor nélküli klinikai vizsgálatokat.

A feldolgozott közlemények adatai között figyelembe vettük, hogy mekkora volt a sugárkezelés során leadott dózis kumulatív mennyisége a klinikai vizsgálat során (hagyományos vagy magas dózisú), és hogy milyen fractionálási sémát alkalmaztak (normál- vagy mérsékelt hipofractionálás). Ez lehetővé tette, hogy az adatok további feldolgozását azokra a komparatív klinikai vizsgálá-

tokra szűkítsük, amelyek esetében a vizsgált terápiás technikák az elemzésünk szempontjából relevánsak voltak. Az adatok még így is heterogének voltak például a céltérfogat meghatározásának eltérő módszerei, illetve a betegpozicionálás és a képvezérelt besugárzási technika alkalmazási gyakorlatának különbözőségei miatt.

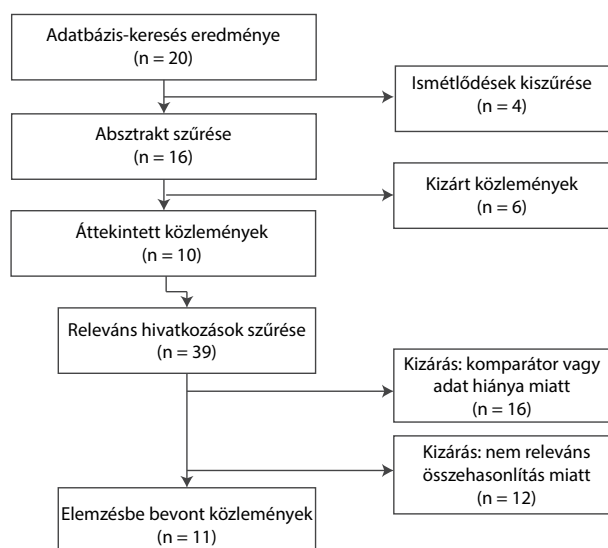
Az adatokat a Review Manager 5.3 statisztikai szoftverrel dolgoztuk fel [20] metaanalízis módszerével. Az elemzésben a különböző sugárterápiás kezelési módszerek alkalmazása során kialakuló mellékhatások relatív kockázatát (risk ratio – RR) határoztuk meg [21], 95%-os megbízhatósági szintet (konfidenciaintervallum), illetve 5% alatti p-értéket ($p < 0,05$) figyelembe véve. A heterogenitás elemzéséhez az I^2 módszerét alkalmaztuk, ahol 25%-ig alacsony szintű, 25–50% között mérsékelt, míg 50% felett nagyfokú heterogenitást feltételeztünk [22]. A klinikai vizsgálatokban a sugárkezelések egyes jellemzőinek eltérősége miatt (például céltérfogat meghatározása, előzetes hormonterápia alkalmazása, IGRT használata stb.) az elemzésben randomhatás-modellt alkalmaztunk [23].

Eredmények

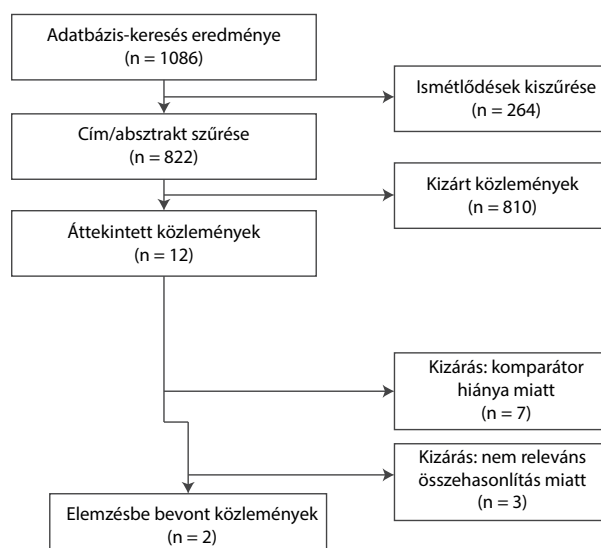
A szisztematikus és egyéb irodalmi áttekintésekre vonatkozó adatbázis-keresés eredményeként az ismétlődések kiszűrése és az absztrakt-felülvizsgálatot követően 10 olyan közleményt azonosítottunk (1. ábra), amelyeknek a referenciáit részletesen megvizsgáltuk. Ezek közül hat közlemény [24–29] foglalkozott az intenzitásmodulált sugárterápiával és négy [30–33] a hipofractionált sugárterápia klinikai adataival.

A hivatkozott 39 releváns közlemény közül 11-et vettünk figyelembe az elemzésben. A publikált szisztemati-

Szisztematikus irodalmi áttekintések szűrése



Céltzott irodalomkeresés



1. ábra | A hagyományos dózisú 3DCRT és a magas dózisú IMRT/HF-IMRT sugártoxicitása szempontjából releváns közlemények azonosítása szisztematikus irodalmi áttekintések szűrése és céltzott irodalomkeresés alapján

kus áttekintésekből esetlegesen kimaradó vagy azt követően megjelent közlemények azonosítása érdekében elvégzett második adatbázis-keresés során 1086 közleményt azonosítottunk. Az ismétlődések törlése és a cím, illetve absztrakt áttekintésével végzett szűrést követően 12 cikket néztünk át, amelyek közül mindössze kettőt tudtunk az elemzésben figyelembe venni. A két adatbázis-keresés eredményeként az első körben azonosított 39, illetve 12 közlemény esetében a további kizárás oka a komparátor hiánya vagy az összehasonlított sugárterápiás technikák egyéb lényeges paramétereinek különbözősége volt. Az előbbi kizárási ok, a komparátor hiánya a publikált klinikai vizsgálatokban egyértelműen azonosítható. A sugárkezelés hatásosságát bemutató összehasonlító vizsgálatok esetében azonban további paramétereket is elemeztünk, mint a sugárterápiás technika, a teljes leadott dózis erőssége, illetve a frakcionálás típusa (1. és 2. táblázat). A klinikai vizsgálatok áttekintése során az elemzés szempontjából releváns vizsgálatok kiválasztásához két vagylagos feltételt határoztunk meg:

- hagyományos dóziserősségű sugárterápiát hasonlítson össze magas dózisu IMRT-vel végzett sugárkezeléssel, vagy
- hipofrakcionálással végzett sugárkezelést hasonlítson össze normálfrakcionálású kezeléssel magas sugárdózis elérése mellett.

Magas sugárdózis alatt a 75–80 Gy körüli teljes (BED-számolás alapján) sugárterápiás dózist, míg hipofrakcio-

nálás alatt jelen esetben a 30 vagy az alatti frakciósámú, alkalmanként 2,5–4 Gy közötti dóziserősségű kezelést értjük. A további elemzéshez azért ezt a két szempontot vettük figyelembe, mert arra voltunk kíváncsiak, hogy a magas sugárdózis esetén az IMRT mennyire biztonságos, vagyis mekkora a mellékhatások kialakulásának valószínűsége. A másik vizsgálandó kérdés az volt, hogy a frakciók számának csökkentése és az egyszeri dózisziszolgálások erejének növelése a biológiai szempontból megegyezőnek tekinthető teljes dóziserősség mellett növeli-e a mellékhatások kialakulásának kockázatát.

A sugártoxicitások elemzése metaanalízissel

A mellékhatások felmérésére a figyelembe vett közlemények az RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) vagy NCI-CTC (National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria) rendszert használták, ahol a mellékhatások súlyosságát 1-től 5-ig terjedő skálán értékelik. 1 jelenti az enyhe tüneteket, míg 5 a halált. A közlemények elsősorban a grade 2 vagy annál súlyosabb urogenitalis és gastrointestinalis mellékhatásokat vizsgálták akut (a sugárterápia során kialakuló) és késői (krónikus) megjelenési formában. A szexuális diszfunkcióra vonatkozóan az elemzés szempontjából releváns összehasonlító vizsgálatot nem találtunk.

1. táblázat | A hagyományos dózisu 3DCRT és magas dózisu IMRT alkalmazása esetén kialakuló sugártoxicitásokat vizsgáló közlemények adatai

Közlemény	Teljes dózis (Gy)	Dózis-kategória	Sugárterápiás technika	n	Toxicitás mérési rendszere	Akut GI Gr≥2	Akut GI Gr≥3	Akut GU Gr≥2	Akut GU Gr≥3	Késői GI Gr≥2	Késői GI Gr≥3	Késői GU Gr≥2	Késői GU Gr≥3	Utánkövetés, év
Kirichenko, et al. (2006)	72 Gy	Hagy.	3DCRT	928	NA	–	–	–	–	10%	–	6%	–	3
	78 Gy	Magas	IMRT	489	–	–	–	–	–	6%	–	8%	–	3
<i>Szignifikancia</i>										$p = 0,009$		NSz		
Vora, et al. (2007)	68,4 Gy	Hagy.	3DCRT	271	RTOG	54%	0%	40%	1%	16%	2%	21%	5%	5
	75,6 Gy	Magas	IMRT	145	–	50%	1%	49%	3%	24%	1%	28%	6%	5
<i>Szignifikancia</i>						NSz	NSz	NSz	NSz	NSz	NSz	NSz	NSz	
Zelevsky, et al. (2008)	66–75,6 Gy	Hagy.	3DCRT	830	NCI CTC 3.0	1%	–	22%	–	13%	1%	12%	3%	10
	81 Gy	Magas	IMRT	741	–	3%	–	37%	–	5%	1%	20%	3%	10
<i>Szignifikancia</i>						$p = 0,04$		$p = 0,001$		$p < 0,001$		$p = 0,01$		
Doležel, et al. (2010)	74 Gy	Hagy.	3DCRT	94	RTOG	35%	0%	27%	17%	32%	14%	14%	9%	3
	78 Gy	Magas	IMRT	138	–	16%	0%	33%	13%	19%	5%	13%	7%	3
	82 Gy	Magas	IMRT	52	–	8%	0%	31%	8%	26%	2%	17%	6%	3
<i>Szignifikancia</i>						NA	NA	NA	NA	NSz	$p = 0,02$		NSz	NSz

3DCRT = háromdimenziós konformális sugárterápia; GI = gastrointestinalis toxicitás; Gr = grade; GU = urogenitalis toxicitás; Gy = Gray; IMRT = intenzitásmodulált sugárterápia; NA = nincs adat; NCI CTC 3.0 = National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 3.0; NSz = nem szignifikáns; hagy. = hagyományos; RTOG = Radiation Therapy Oncology Group.

2. táblázat | A normo- és hipofrakcionált IMRT alkalmazása esetén kialakuló sugártoxicitásokat vizsgáló közlemények adatai

Közlemény	Teljes dózis (Gy)	Dózis/frakció	Frakciók száma	n	Toxicitás mérési rendszere	Akut GI Gr≥2	Akut GI Gr≥3	Akut GU Gr≥2	Akut GU Gr≥3	Késői GI Gr≥2	Késői GI Gr≥3	Késői GU Gr≥2	Késői GU Gr≥3	Utánkövetés, év
Arcangeli, et al. (2010)	62 Gy	3,1	20	83	RTOG	–	–	–	–	17,0%	–	14%	–	3
	80 Gy	2	40	85		–	–	–	–	16,0%	–	11%	–	3
<i>Szignifikancia</i>										NSz	NSz			
Pollack, et al. (2006)	70,2 Gy	2,7	26	50	RTOG	0,0%	0,0%	6,0%	0,0%	–	–	–	–	–
	76 Gy	2	38	50		2,0%	0,0%	8,0%	0,0%	–	–	–	–	–
<i>Szignifikancia</i>										NSz	NSz	NSz	NSz	
Dearnaley, et al. (2012)	57 Gy	3	19	151	RTOG	0,8%	0,0%	7,0%	1,3%	4,8%	0,7%	4,8%	0,7%	2
	60 Gy	3	20	153		2,3%	0,0%	7,6%	0,0%	6,9%	0,7%	9,0%	4,2%	2
	74 Gy	2	37	153		2,3%	0,0%	9,0%	0,7%	7,6%	0,0%	3,5%	1,4%	2
<i>Szignifikancia</i>										NSz	NSz	NSz	NSz	NSz
Pollack, et al. (2013)	70,2 Gy	2,7	26	151	RTOG	–	–	–	–	16,1%	–	21,5%	–	5
	78 Gy	2	36	152		–	–	–	–	22,5%	–	13,4%	–	5
<i>Szignifikancia</i>										NSz	NSz			
Hoffman, et al. (2014)	72 Gy	2,4	30	102	RTOG	–	–	–	–	10,0%	2,0%	15,8%	0,0%	5
	75,6 Gy	1,8	42	102		–	–	–	–	5,1%	1,0%	16,5%	1,0%	5
<i>szignifikancia</i>										NSz	NSz	NSz	NSz	

GI = gastrointestinalis toxicitás; Gr = grade; GU = urogenitalis toxicitás; Gy = Gray; NA = nincs adat; NSz = nem szignifikáns; RTOG = Radiation Therapy Oncology Group.

Hagyományos dózisé 3DCRT vs. magas sugárdózisé IMRT

Négy olyan közleményt azonosítottunk, amelyek a hagyományos dózisé 3DCRT-t és a magas dózisé IMRT sugártoxicitását vetették össze [34–37] (1. táblázat).

Akut és késői gastrointestinalis toxicitás (hagyományos vs. magas sugárdózis)

Doležel [34] adatai alapján mérsékelt (grade 2) akut gastrointestinalis toxicitás kisebb valószínűséggel alakult ki az IMRT-vel kezelt ágon (14%), mint a 3DCRT-vel kezelt csoport esetében (35%) annak ellenére, hogy az IMRT-vel kezelt betegek magasabb sugárdózist kaptak (82 Gy) a 3DCRT-csoportéhoz képest (74 Gy). Súlyos (grade≥3) toxicitás egy beteg esetében sem alakult ki egyik csoportban sem. Vora [36] vizsgálatában valamivel nagyobb arányban fordult elő akut gastrointestinalis toxicitás, az IMRT-vel végzett besugárzás azonban itt is kedvezőbb értéket mutatott (IMRT: 50%, 3DCRT: 54%) a magasabb dózis ellenére (IMRT: 75,6 Gy, 3DCRT: 68,4 Gy). Súlyos toxicitás kialakulása ebben a vizsgálatban sem volt jellemző. Zelefsky [37] jóval kisebb arányú akut gastrointestinalis toxicitást mért, aminek

hátterében a mérési módszerben megjelenő különbség állhat. Zelefsky [37] az NCI-CTC v3.0 szerinti gradálást használta, míg az előző két tanulmány az RTOG-rendszerrel határozta meg az adatokat. Zelefsky [37] vizsgálatában az IMRT-ágon 81 Gy dózis mellett 3%-ban, míg a 3DCRT-ágon 66–75,6 Gy közötti sugárdózissal csupán 1%-ban fordult elő mérsékelt toxicitás. Súlyos toxicitás nem alakult ki egyik csoportban sem. A klinikai vizsgálatok adatainak metaanalízise alapján megállapítható, hogy az akut gastrointestinalis toxicitás kialakulásának kockázata közel azonos a két csoportban (random hatás, RR 1,02, 95% CI 0,47–2,19), az eltérés nem szignifikáns (p = 0,97). Az adatok ugyanakkor rendkívül nagy heterogenitást mutatnak (I² = 88%). A sugárkezelést követően később kialakuló gastrointestinalis mellékhatások esetében, hasonlóan az akut gastrointestinalis toxicitásokhoz, a vizsgált négy közleményből három [34, 35, 37] esetében a magasabb dózis ellenére az IMRT-technika alkalmazásával alacsonyabb arányban fordult elő késői toxicitás. Doležel [34] esetében az IMRT-ágon 21%-ban, míg a 3DCRT-ágon 32%-ban fordult elő mérsékelt vagy súlyos urigenitalis toxicitás. A Kirichenko [35] által végzett vizsgálatban ez az arány 6%-ot (IMRT) és 10%-ot (3DCRT) tett ki, míg Zelefsky [37] elemzésében 5%-ot

(IMRT) és 13%-ot (3DCRT). Az eltérések statisztikailag szignifikánsak voltak *Kirichenko* [35] ($p = 0,009$) és *Zelevsky* [37] ($p < 0,001$) vizsgálatában. Egyedül *Vora* [36] vizsgálata mutatott fordított irányú eltérést, az IMRT esetén 24%-ban, míg a 3DCRT-kezelés során 16%-ban alakult ki késői mérsékelt vagy súlyos toxicitás. Az eltérés azonban ebben az esetben sem volt szignifikáns. Súlyos toxicitás a magas sugárdózis alkalmazása esetén is csak ritka esetben (0–5%-ban) fordult elő a vizsgált tanulmányokban. A késői gastrointestinalis toxicitások vonatkozásában az adatok erős heterogenitása mellett ($I^2 = 88\%$) nem állapítható meg egyértelműen ($p = 0,17$), hogy a mérsékelt vagy súlyos gastrointestinalis mellékhatások kialakulásának kockázatában (random hatás, RR 0,67, 95% CI 0,37–1,20) lenne érdemi eltérés (2. ábra).

Akut és késői urogenitalis toxicitás (hagyományos vs. magas sugárdózis)

Doležel [34] vizsgálatában a mérsékelt vagy súlyos urogenitalis toxicitás (GU grade ≥ 2) az IMRT-ágon átlag 33%-ban alakult ki, míg a 3DCRT esetében 27%-ban. *Vora* [36] vizsgálatában a magas dózisu IMRT-t alkalmazva 49%-ban, míg az alacsonyabb dózisu 3DCRT-nél 40%-ban fordult elő mérsékelt vagy súlyos urogenitalis toxicitás. *Zelevsky* [37] vizsgálatában is hasonló eltérés mutatkozott: a magasabb dózis (IMRT) következtében 37%-ban alakult ki toxicitás, míg az alacsonyabb dózis (3DCRT) mellett mindössze 22%-ban, súlyos toxicitás (grade ≥ 3) azonban nem alakult ki.

Az urogenitalis mellékhatások vonatkozásában a magasabb sugárdózis következtében a kezelést követően az IMRT használatával nagyobb arányban alakult ki mérsékelt urogenitalis toxicitás (random hatás, RR 1,39, 95% CI 1,09–1,78, $p = 0,008$). Az adatok azonban ebben az esetben is erős heterogenitást mutatnak ($I^2 = 68\%$). A súlyos urogenitalis toxicitás kialakulásának kockázatában nincs eltérés (random hatás, RR 1,08, 95% CI 0,32–3,68, $p = 0,9$, $I^2 = 61\%$).

Doležel [34] vizsgálatában az IMRT-ágon a késői urogenitalis toxicitás kialakulásának aránya 14% volt, míg a 3DCRT esetében szintén 14%. *Kirichenko* [35] közleményében 6%, illetve 8% volt a toxicitás kialakulásának aránya a 3DCRT- és IMRT-kezelés esetén. *Vora* [36] elemzésében az IMRT vonatkozásában 28%, míg a 3DCRT esetében 21%-ban alakult ki mérsékelt vagy súlyos urogenitalis toxicitás. Mindhárom vizsgálat esetében azonban az eltérés nem volt szignifikáns. Egyedül a *Zelevsky* [37] által közölt adatok vonatkozásában volt statisztikai értelemben véve is szignifikáns különbség, ahol az IMRT esetében 20%, míg a 3DCRT vonatkozásában 12% volt a mérsékelt vagy súlyos késői urogenitalis toxicitás kialakulásának aránya.

A késői mérsékelt urogenitalis mellékhatás hasonlóan az akut urogenitalis toxicitáshoz, gyakrabban fejlődött ki a magasabb sugárdózissal történő kezelés esetén (random hatás, RR 1,48, 95% CI 1,26–1,75). A vizsgálat alapján az eltérés szignifikáns ($p < 0,00001$) és az adatok

homogének ($I^2 = 0\%$). A súlyos toxicitások kialakulásában ugyanakkor nincs eltérés (random hatás, RR 0,99, 95% CI 0,66–1,48, $p = 0,8$, $I^2 = 0\%$) (3. ábra).

Normofrakcionált vs. hipofrakcionált IMRT

A hipofrakcionált, magas dózisu IMRT-vel történő sugárkezelés mellékhatásairól viszonylag kevés irodalom érhető el, amelyek ugyanakkor alacsony (50 és 150 közötti) esetszámúak. Két RCT-t azonosítottunk, amely közölt adatokat az akut toxicitásokról. *Dearnaley* [38] és *Pollack* [39] közleményén kívül három további RCT – *Arcangeli* [40], *Pollack* [41], *Hoffman* [42] – foglalkozott a késői toxicitások arányaival (2. táblázat).

Akut és késői gastrointestinalis toxicitás (normofrakcionálás vs. hipofrakcionálás)

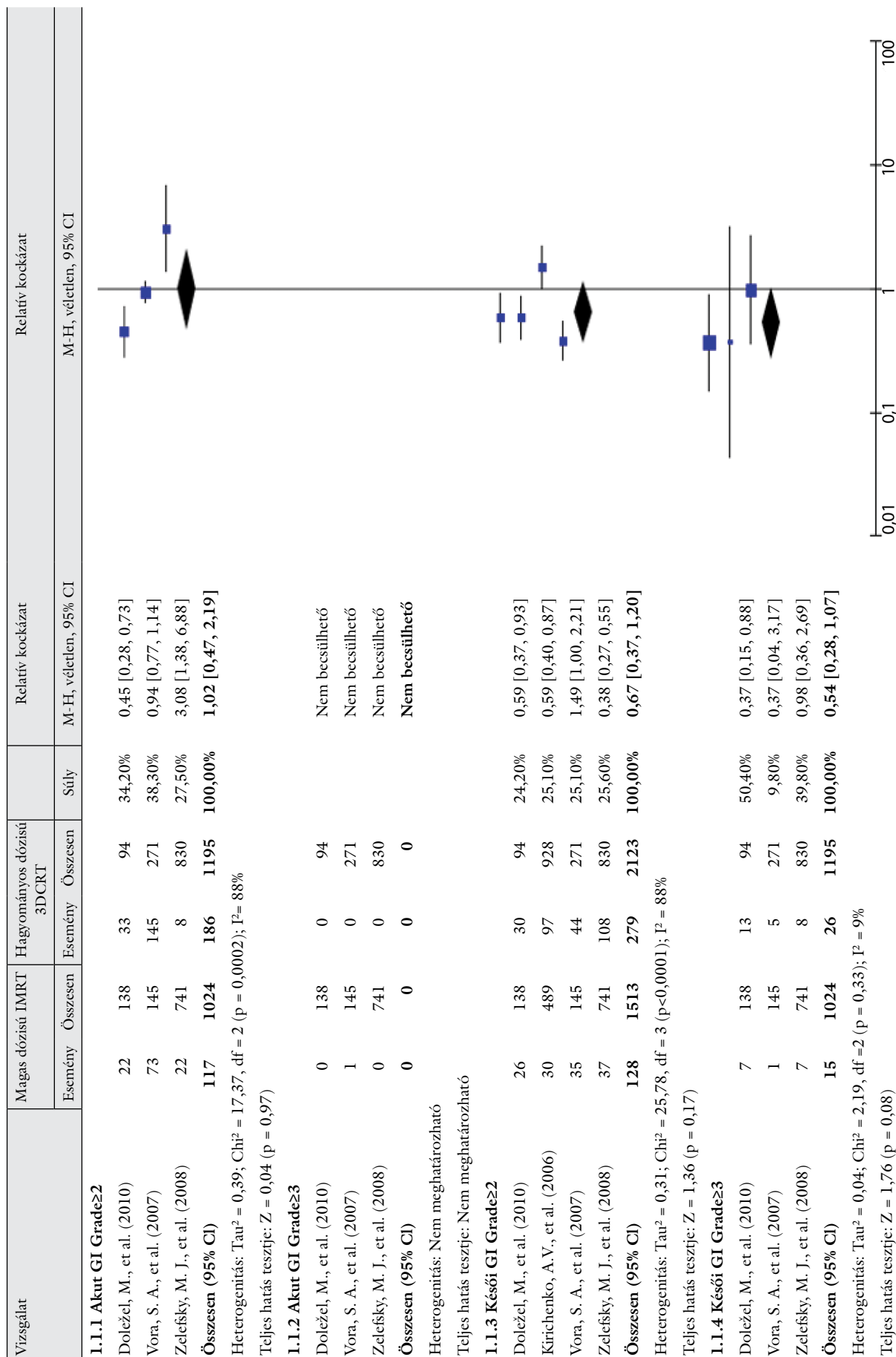
Dearnaley [38] esetében a normál- és a hipofrakcionálós csoportban 2,3%, illetve átlag 1,6%-ban fordult elő akut toxicitás. *Pollack* [39] esetében az előfordulás aránya fordított volt, a normálfrakcionálós csoportban az esetek 8%-ánál, míg a hipofrakcionált csoportban 2%-ban jelentkeztek heveny tünetek. Súlyos toxicitás egyik vizsgálatban sem fordult elő. A két vizsgálat eredményét alapul véve az akut gastrointestinalis toxicitás kockázatának kialakulásában nincs lényegi különbség a két csoport között (random hatás, RR 1,25, 95% CI 0,36–4,33, $p = 0,73$). Az adatok magas heterogenitásúak ($I^2 = 53\%$).

Késői gastrointestinalis mellékhatás a normál- és hipofrakcionált csoportban *Arcangeli* [40] elemzésében 16%, illetve 17%-ban alakult ki. *Dearnaley* [38] vizsgálatában a normo- és hipofrakcionált kezelésben részesült betegek 7,8 és 5,9%-ában alakult ki mérsékelt vagy súlyos gastrointestinalis toxicitás. A *Hoffman* [42] által publikált RCT-ben ez az arány 5,1% és 10%, míg a *Pollack* [41] által 2013-ban publikált klinikai vizsgálati eredmények alapján 22,5% és 18,1%-ban fejlődött ki mérsékelt gastrointestinalis mellékhatás a hagyományos és hipofrakcionált módon sugárkezelte vizsgálati csoportokban.

A vizsgált közlemények metaanalízise alapján a késői gastrointestinalis toxicitás kialakulásának kockázata a hipofrakcionálás alkalmazása esetén közel megegyezik a normálfrakcionálós kezelés esetén felmerülő kockázattal (random hatás, RR 0,91, 95% CI 0,66–1,25). A két besugárzási módszer kockázata közötti eltérés nem tekinthető szignifikánsnak ($p = 0,55$). Az adatok nem mutatnak heterogenitást ($I^2 = 0\%$) (4. ábra).

Akut és késői urogenitalis toxicitás (normofrakcionálás vs. hipofrakcionálás)

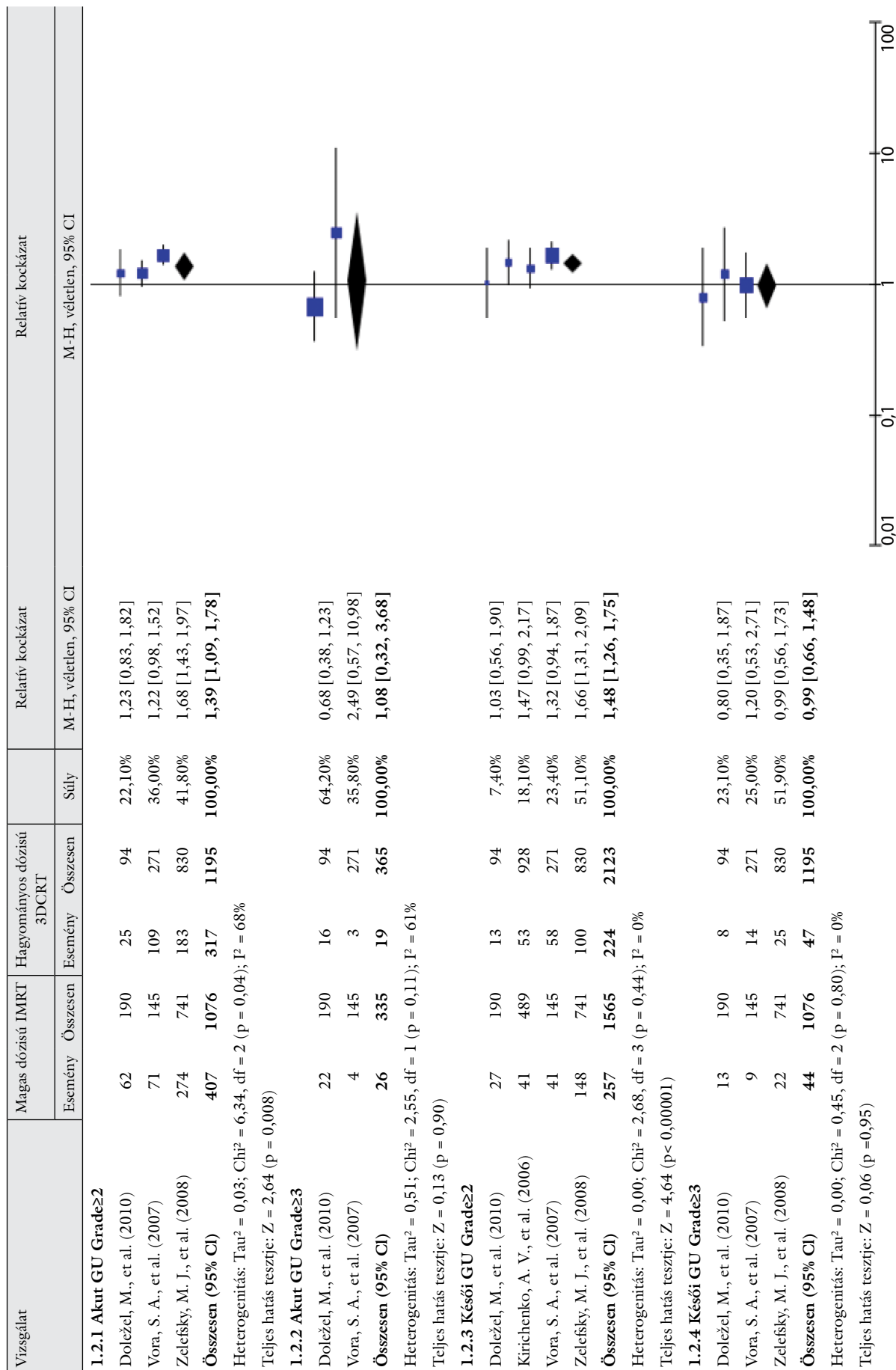
Az akut urogenitalis toxicitások esetében a két vizsgálatot alapul véve nyilvánvalóbb kép rajzolódik ki. A normál- és hipofrakcionált csoportban *Dearnaley* [38] vizsgálatában 9, illetve 8%-ban, míg *Pollack* [39] elemzésében 56 és 48%-ban alakult ki mérsékelt urogenitalis mellékhatás. Súlyos toxicitás nem alakult ki. A két RCT-t figye-



Kedvezőbb: IMRT (magas dózísú) Kedvezőbb: 3DCRT (hagyományos dózísú)

2. ábra | Akut és késői gastrointestinalis toxicitás metaanalízise (hagyományos vs. magas sugárdózis)

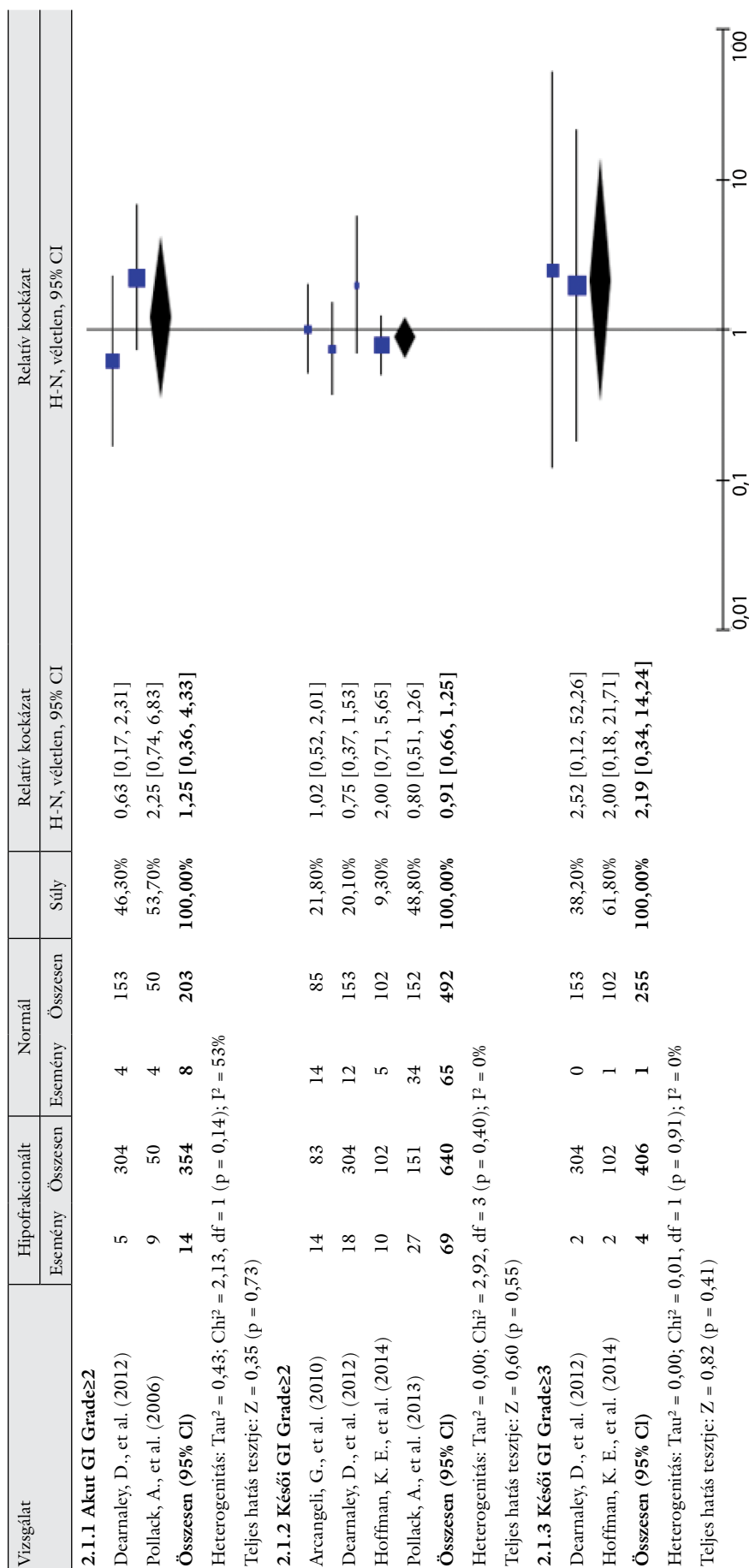
Alcsoportok közötti különbség tesztje: $Chi^2 = 1,47$, $df = 2$ ($p = 0,48$), $I^2 = 0\%$

Kedvezőbb: 3DCRT
(hagyományos dózist)

Kedvezőbb: IMRT (magas dózist)

Alcsoportok közötti különbség tesztje: $Chi^2 = 3,46$, $df = 3$ ($p = 0,33$), $I^2 = 13,3\%$

3. ábra | Akut és késői urogenitális toxicitási metaanalízise (hagyományos vs. magas sugárdózis)



Alcsoportok közötti különbség tesztje: Chi² = 1,02, df = 2 (p = 0,60), I² = 0%

4. ábra | Akut és késői gastrointestinális toxicitás metaanalízise (normofrakcionált vs. hipofrakcionált)

Vizsgálat	Hipofrakcionált		Normál		Stíly	Relatív kockázat	
	Esemény	Összesen	Esemény	Összesen		H-N, véletlen, 95% CI	Relatív kockázat

2.2.1 Akut GU Grade≥2

Deamaley, D., et al. (2012) 23 304 14 153 26,20% 0,83 [0,44, 1,56]

Pollack, A., et al. (2006) 24 50 28 50 73,80% 0,86 [0,59, 1,25]

Összesen (95% CI) 47 354 42 203 100,00% **0,85 [0,61, 1,18]**

Heterogenitás: $Tau^2 = 0,00$; $Chi^2 = 0,01$, $df = 1$ ($p = 0,92$); $I^2 = 0\%$

Teljes hatás tesztje: $Z = 0,99$ ($p = 0,32$)

2.2.2 Késői GU Grade≥2

Arcangeli, G., et al. (2010) 12 83 9 85 16,90% 1,37 [0,61, 3,07]

Deamaley, D., et al. (2012) 21 304 5 153 12,20% 2,11 [0,81, 5,50]

Hoffman, K. E., et al. (2014) 16 102 17 102 28,40% 0,94 [0,50, 1,76]

Pollack, A., et al. (2013) 32 151 20 152 42,50% 1,61 [0,97, 2,69]

Összesen (95% CI) 81 640 51 492 100,00% **1,39 [1,00, 1,94]**

Heterogenitás: $Tau^2 = 0,00$; $Chi^2 = 2,57$, $df = 3$ ($p = 0,46$); $I^2 = 0\%$

Teljes hatás tesztje: $Z = 1,94$ ($p = 0,05$)

2.2.3 Késői GU Grade≥3

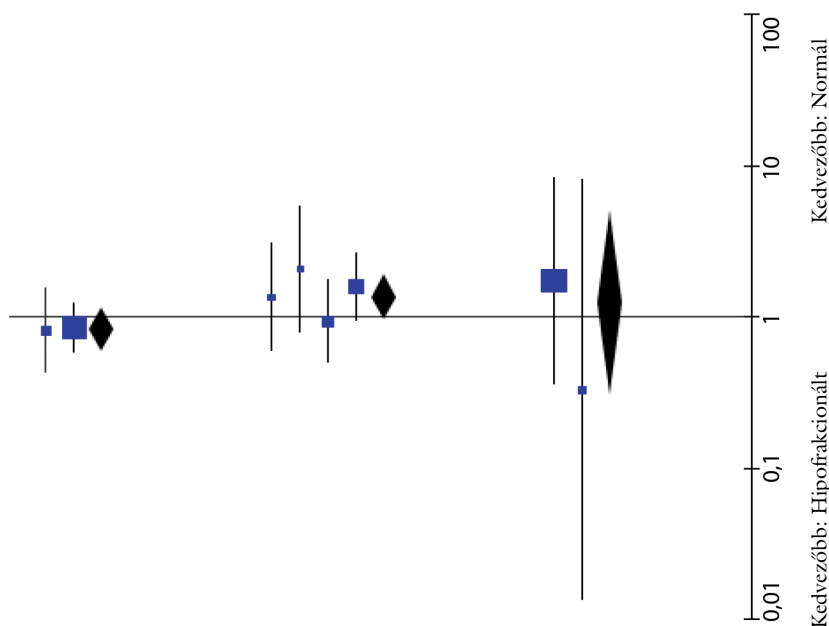
Deamaley, D., et al. (2012) 7 304 2 153 80,70% 1,76 [0,37, 8,38]

Hoffman, K. E., et al. (2014) 0 102 1 102 19,30% 0,33 [0,01, 8,09]

Összesen (95% CI) 7 406 3 255 100,00% **1,28 [0,31, 5,19]**

Heterogenitás: $Tau^2 = 0,00$; $Chi^2 = 0,85$, $df = 1$ ($p = 0,36$); $I^2 = 0\%$

Teljes hatás tesztje: $Z = 0,34$ ($p = 0,73$)



Alcsoportok közötti különbség tesztje: $Chi^2 = 4,35$, $df = 2$ ($p = 0,11$), $I^2 = 54,0\%$

5. ábra | Akut és késői urogenitális toxicitás metaanalízise (normofrakcionált vs. hipofrakcionált)

lembe véve az akut urogenitalis toxicitás kialakulásának kockázatában sincs érdemi különbség (random hatás, RR 0,85, 95% CI 0,61–1,18, $p = 0,32$). Az adatok ebben az esetben homogének ($I^2 = 0\%$).

Arcangeli [40] vizsgálatában a késői urogenitalis mellékhatás aránya a normálfrakcionálás esetén 11%, míg a hipofrakcionált csoportban 14% volt. *Dearnaley* [38] közleményében 3,3%, illetve 6,9% volt a toxicitás kialakulásának aránya a két csoportban. Vizsgálatában a normálfrakcionálással kezelt betegek 1,4%-ában, míg a hipofrakcionálás esetén 2,3%-ban alakult ki súlyosabb toxicitás. *Hoffman* [42] elemzésében a normálfrakcionálású IMRT-kezelés esetében 16,5%-ban, míg a hipofrakcionálású IMRT-kezelés esetén 15,8%-ban alakult ki mérsékelt vagy súlyos urogenitalis toxicitás. *Pollack* [41] közleményében a hagyományos frakcionálású ágon 13,4%-ban, míg hipofrakcionálás esetén 21,5%-ban alakult ki késői urogenitalis toxicitás.

A vizsgált közlemények adatai alapján tehát hipofrakcionálás alkalmazása esetén magasabb a késői mérsékelt vagy súlyos urogenitalis toxicitás kialakulásának kockázata a normálfrakcionálású IMRT-besugárzáshoz képest (random hatás, RR 1,39, 95% CI 1,00–1,94, $p = 0,05$). Az adatok ebben az esetben is homogének ($I^2 = 0\%$) (5. ábra).

Megbeszélés

A magasabb sugárdózis hosszabb távon javítja a progressziómentes túlélés esélyeit. *Viani* [5] hat randomizált vizsgálat eredményeit összegezve elemezte a biokémiai progresszió valószínűségét alacsony, közepes és magas kockázatú lokalizált prosztatarákos betegeknél. A teljes populációra vonatkozó esélyhányados 0,60 (99% CI 0,47–0,76, $p < 0,0001$), ami szignifikáns kockázatsökkentést jelent a magas dózisú ágon kezelt betegek vonatkozásában. *Viani* [5] metaanalízise egyúttal azt is megállapította, hogy az emelt dózisú sugárterápia alkalmazása esetén a mérsékelt vagy annál súlyosabb késői gastrointestinalis sugártoxicitás esélyhányadosa 1,58 (99% CI 1,24–2, $p < 0,0001$), míg a késői urogenitalis toxicitás esélyhányadosa 1,2 (99% CI 0,93–1,54, $p = 0,054$). *Viani* [5] elemzésében ugyanakkor nem vizsgálta, hogy csökkenthető-e a mellékhatások kialakulásának kockázata intenzitásmódult és képezérelt besugárzási technika alkalmazásával.

Obri [27] metaanalízise szerint a magasabb dózis (>74 Gy) IMRT-vel történő leadása esetén jelentősen, 15,4%-kal (95% CI –26,7%, –4,2%, $p = 0,011$) csökken a mérsékelt vagy súlyos késői gastrointestinalis toxicitás kialakulásának valószínűsége a szintén magasabb dózisú 3DCRT alkalmazásához képest. A késői grade ≥ 2 urogenitalis toxicitás vonatkozásában az IMRT szintén kedvezőbb eredményt mutat: –3,1% (95% CI –16,9, 10,6%, $p = 0,629$), az eltérés azonban nem szignifikáns. A kedvező tumorkontroll elérése érdekében alkalmazott magasabb dózis esetén tehát az IMRT biztonságosabb, mint a

3DCRT. *Obri* [27] ugyanakkor nem a hagyományos dózisú 3DCRT-vel vetette össze a magasabb dózisú IMRT-t, elemzése így arra a kérdésre nem ad egyértelmű választ, hogy a magas dózis révén elérhető kedvezőbb tumorkontroll elérése érdekében milyen „árat” kell fizetni a mellékhatások tekintetében a hagyományos dózisú 3DCRT-hez képest.

A sugártoxicitás valószínűségét tehát mind a dózis nagysága, mind a besugárzási technika befolyásolja, ezért az általunk végzett metaanalízis arra fókuszált, hogy a jelenlegi magyar gyakorlatban a prosztata daganatos betegek kezelésére alkalmazott hagyományos dózisú 3DCRT-kezeléshez képest a magasabb dózisú IMRT-re történő átállás milyen kockázattal jár.

Az elemzésben figyelembe vett klinikai vizsgálatok alapján a súlyos (grade ≥ 3), kórházi kezelést igénylő urogenitalis és gastrointestinalis toxicitás kialakulásának előfordulása alacsony volt. A magasabb sugárdózis alkalmazása ellenére az IMRT-vel kezelt betegek esetében ritkábban jelentkeztek az akut és krónikus gastrointestinalis mellékhatások, ez az eltérés ugyanakkor statisztikai értelemben véve nem volt szignifikáns. Az elemzésbe bevont vizsgálatokban a magasabb dózis alkalmazása ugyanakkor egyértelműen növelte a sugárterápiát követően és a később kifejlődő urogenitalis toxicitások kialakulását. Ennek a valószínűsíthető oka az, hogy a fejlettebb technológia használata esetén jelentősen lehet csökkenteni a környező bélstruktúrák, elsősorban a végbél dózisterhelését, ugyanakkor ez a hatás nem érvényesíthető az intraprostaticus elhelyezkedésű húgycső vagy a prosztatának fekvő hólyagnyak esetében.

A hipofrakcionálással történő sugárkezelés hatásosságát vizsgáló RCT-k [41–44] kedvezőbb progressziómentes túlélési adatokat közölnek, az eltérés azonban csak a magas kockázatú lokalizált prosztatarákos betegek kezelése vonatkozásában szignifikáns. A hipofrakcionálással vélhetően kedvezőbb hatásosság érhető el a tumorkontroll területén, ugyanakkor további vizsgálatok szükségesek ennek bizonyító erejű alátámasztására. A hipofrakcionált IMRT akut sugártoxicitásáról mindössze két közleményben találtunk összehasonlító adatot, amelyek elemzése alapján nem lehet nyilvánvaló következtést levonni, mivel az eltérés sem a gastrointestinalis, sem az urogenitalis toxicitás vonatkozásában nem volt szignifikáns. A hipofrakcionálás késői gastrointestinalis toxicitásra gyakorolt hatása sem egyértelmű, a klinikai vizsgálatok eredménye ebben eltérést mutat, így további RCT-k, illetve hosszabb utánkövetés szükséges ahhoz, hogy erről pontosabb adatok álljanak majd rendelkezésre. Egyedül a késői urogenitalis toxicitás esetében mutatható ki, hogy az egyszeri nagyobb sugárdózisok alkalmazása növeli a mellékhatás kialakulásának kockázatát. Ki kell azonban emelni, hogy súlyos toxicitás a vizsgált RCT-kben hipofrakcionálás következményeként csak kis számban fordult elő, miközben a daganat kiújulásának valószínűségét egyértelműen csökkenti. A hipofrakcionálás alkalmazásának persze van egy alapvető, a beveze-

tésben már említett sugárbiológiai oka is, hiszen a prostataadenocarcinoma típusosan a normálfrakcionálásra kevésbé érzékeny daganatos szövetek közé tartozik (mint több más mirigysejtes rák is). Ez azt jelenti, hogy az egyszeri nagyobb dózisok alkalmazása esetén komolyabb sugárterápiás effektus várható, még akár a teljes dózis csökkentése mellett is. Persze ez a sugárbiológiai ismeret már régóta tudott, de a kétezres évekig használt technológiák nem tették lehetővé a magasabb napi dózisok alkalmazását, hiszen az okozott mellékhatások jelentősen meghaladták volna a tolerálható mértéket.

Az IMRT-vel megvalósított dóziseszkaláció javítja a progressziómentes túlélés esélyeit, miközben csökkenti a gastrointestinalis toxicitások kialakulásának kockázatát. A magasabb dózis ugyanakkor a mérsékelt urogenitalis mellékhatások előfordulását növeli, súlyosabb következményekkel járó toxicitást azonban csak kis eséllyel okoz. A magas dózisu hipofrakcionált IMRT a daganat kiújulásának valószínűségét még nagyobb eséllyel csökkenti, mint a normofrakcionált IMRT. A késői urogenitalis mellékhatások előfordulási aránya meghaladja ugyan a normálfrakcionálású csoportban jelentkező tünetek arányát, ennek mértéke azonban nem jelentős, és súlyos mellékhatás csak elvétve jelentkezik. A hipofrakcionálás szerepének tisztázására és alkalmazásának kiterjesztésére további mérések és elemzések szükségesek, amelyek figyelembe veszik a rövidebb ellátási időből származó előnyöket a betegek számára, illetve az alacsonyabb időráfordításból származó lehetséges megtakarításokat az egészségügyi szolgáltatók körében.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: Z. A. T., M. L., B. I.: A vizsgálat tervezése és lefolytatása. Z. A. T., K. Z., L. Sz.: Statisztikai elemzések. Z. A. T., M. L., E. D., B. I.: Irodalomkutatás. M. L., Z. A. T., B. I., L. Sz.: A kézirat megszövegezése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] *World Health Organization, International Agency for Research on Cancer: GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide 2012 (2015).* www.globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
- [2] *American Cancer Society: Cancer Facts & Figures 2012.* Am. Cancer Soc., 2012. www.cancer.org/Research/CancerFactsFigures/CancerFactsFigures/cancer-facts-figures-2012
- [3] *International Agency for Research on Cancer: Estimated incidence, mortality & prevalence, 2012.* www.eco.iarc.fr/eucan/CancerOne.aspx?Cancer=29&Gender=1
- [4] *National Institute of Oncology: National Cancer Registry. Statistics of Cancer Registry.* [Országos Onkológiai Intézet: Nemzeti Rákregiszter – Rákregiszter Statisztika.] http://www.onkol.hu/hu/rakregiszter-statisztika [Hungarian]
- [5] *Viani, G. A., Stefano, E. J., Afonso, S. L.: Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: A meta-analysis of randomized, controlled trials.* Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2009, 74(5), 1405–1418.
- [6] *Horwich, A., Hugosson, J., De Reijke, T., et al.: Prostate cancer: ESMO consensus conference guidelines 2012.* Ann. Oncol., 2013, 24(5), 1141–1162.
- [7] *Heidenreich, A., Bastian, P. J., Bellmunt, J., et al.: EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent – Update 2013.* Eur. Urol., 2014, 65(1), 124–137.
- [8] *Irani, J., Brown, C. T., van der Meulen, J., et al.: A review of guidelines on benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: are all guidelines the same?* BJU Int., 2003, 92(9), 937–942.
- [9] *National Comprehensive Cancer Network: Prostate Cancer Version 2.2014. NCCN Guideline, 2014.* www.tri-kobe.org/nccn/guideline/urological/english/prostate.pdf
- [10] *Szappanos, S., Farkas, R., Lőcséi, Z., et al.: New methods in the treatment of localized prostate cancer: usage of dynamic arc therapy and kV cone-beam CT positioning. [Új módszerek a prosztata-daganatok sugárkezelésében: dinamikus ívbesugárzás és kilovolts „cone-beam” komputer-tomográfiás ellenőrzés.] Orv. Hetil., 2014, 155(32), 1265–1272. [Hungarian]*
- [11] *Zemplényi, A. T., Kaló, Z., Kovács, G., et al.: Cost-effectiveness analysis of intensity-modulated radiation therapy with normal and hypofractionated schemes for the treatment of localised prostate cancer.* Eur. J. Cancer Care, 2016 Jan 19. doi: 10.1111/ecc.12430 [Epub ahead of print]
- [12] *Zemplényi, A. T., Mangel, L., Kaló, Z., et al.: A microcosting study of radiation therapy of localized prostate cancer. [A prosztata-daganatos betegek sugárterápiájának mikro-költség-számítása.] Orv. Hetil., 2016, 157(12), 461–468. [Hungarian]*
- [13] *Lennernas, B., Nilsson, S., Levitt, S.: Hypofractionation for radiotherapy of prostate cancer using a low alpha/beta ratio – possible reasons for concerns? An example of five dimensional radiotherapy.* Acta Oncol., 2011, 50(Suppl. 1), 111–115.
- [14] *Moraes, F. Y., Siqueira, G. M., Abreu, C. E., et al.: Hypofractionated radiotherapy in prostate cancer: is it the next step? Expert Rev. Anticancer Ther., 2014, 14(11), 1271–1276.*
- [15] *Ritter, M.: Rationale, conduct, and outcome using hypofractionated radiotherapy in prostate cancer.* Semin. Radiat. Oncol., 2008, 18(4), 249–256.
- [16] *Spyropoulou, D., Kardamakis, D.: Review of hypofractionated radiotherapy for prostate cancer.* ISRN Oncol., 2012, 2012, 410892.
- [17] *Yamazaki, H., Nakamura, S., Suzuki, G., et al.: Hypofractionated radiotherapy for localized prostate cancer: A challenging accelerated hypofractionated radiotherapy.* Anticancer Res., 2015, 35(10), 5167–5177.
- [18] *Zemplényi, A., Kaló, Z., Boncz, I., et al.: A microcosting study of radiation therapy in localized prostate cancer patients in a Hungarian tertiary oncology center.* Value Health, 2015, 18(7), A354.
- [19] *Inotai, A., Kaló, Z., Nagyjánosi, L.: The hierarchy of research evidence.* In: Kaló, Z., Inotai, A., Nagyjánosi, L. (eds.): Health economics glossary I. Economic evaluation of health technologies. [Tudományos bizonyítékok hierarchiája. In: Kaló, Z., Inotai, A., Nagyjánosi, L. (szerk.): Egészség-gazdaságtani fogalomtár I. Egészségügyi technológiák gazdasági elemzése.] Professional Publishing Hungary Kft., Budapest, 2009. [Hungarian]
- [20] *The Nordic Cochrane Centre: Review Manager (RevMan) Version 5.3 (2014).* www.tech.cochrane.org/revman
- [21] *Parmar, M. K., Torri, V., Stewart, L.: Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints.* Stat. Med., 1998, 17(24), 2815–2834.

- [22] Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J., et al.: Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 2003, 327(7414), 557–560.
- [23] Crombie, I. K., Davies, H. T.: What is meta-analysis? *Evid. Based Med.*, 2013, 16(1), 3–4.
- [24] Bauman, G., Rumble, R. B., Chen, J., et al.: Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of prostate cancer. *Clin. Oncol.*, 2012, 24(7), 461–473.
- [25] Hummel, S., Simpson, E. L., Hemingway, P., et al.: Intensity-modulated radiotherapy for the treatment of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess.*, 2010, 14(47), 1–108, iii–iv.
- [26] Hummel, S. R., Stevenson, M. D., Simpson, E. L., et al.: A model of the cost-effectiveness of intensity-modulated radiotherapy in comparison with three-dimensional conformal radiotherapy for the treatment of localised prostate cancer. *Clin. Oncol.*, 2012, 24(10), e159–e167.
- [27] Ohri, N., Dicker, A. P., Showalter, T. N.: Late toxicity rates following definitive radiotherapy for prostate cancer. *Can. J. Urol.*, 2012, 19(4), 6373–6380.
- [28] Wilt, T. J., MacDonald, R., Rutks, L., et al.: Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Ann. Intern. Med.*, 2008, 148(6), 435–448.
- [29] Yong, J. H., Beca, J., McGowan, T., et al.: Cost-effectiveness of intensity-modulated radiotherapy in prostate cancer. *Clin. Oncol.*, 2012, 24(7), 521–531.
- [30] Botrel, T. E., Clark, O., Pompeo, A. C., et al.: Hypofractionated external-beam radiation therapy (HEBRT) versus conventional external-beam radiation (CEBRT) in patients with localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Core Evid.*, 2013, 8, 1–13.
- [31] Koontz, B. F., Bossi, A., Cozzarini, C., et al.: A systematic review of hypofractionation for primary management of prostate cancer. *Eur. Urol.*, 2015, 68(4), 683–691.
- [32] Zaorsky, N. G., Ohri, N., Showalter, T. N., et al.: Systematic review of hypofractionated radiation therapy for prostate cancer. *Cancer Treat. Rev.*, 2013, 39(7), 726–736.
- [33] Tree, A. C., Khoo, V. S., van As, N. J., et al.: Is biochemical relapse-free survival after profoundly hypofractionated radiotherapy consistent with current radiobiological models? *Clin. Oncol.*, 2014, 26(4), 216–229.
- [34] Doležel, M., Odrázka, K., Vaculikova, M., et al.: Dose escalation in prostate radiotherapy up to 82 Gy using simultaneous integrated boost. Direct comparison of acute and late toxicity with 3D-CRT 74 Gy and IMRT 78 Gy. *Strahlenther. Onkol.*, 2010, 186(4), 197–202.
- [35] Kirichenko, A. V., Ruth, K., Horwitz, E. M., et al.: Intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: preliminary results on treatment morbidity compared to 3-D conformal radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2006, 66(3), S326.
- [36] Vora, S. A., Wong, W. W., Schild, S. E., et al.: Analysis of biochemical control and prognostic factors in patients treated with either low-dose three-dimensional conformal radiation therapy or high-dose intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2007, 68(4), 1053–1058.
- [37] Zelefsky, M. J., Levin, E. J., Hunt, M., et al.: Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2008, 70(4), 1124–1129.
- [38] Dearnaley, D., Syndikus, I., Sumo, G., et al.: Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: Preliminary safety results from the CHHiP randomised controlled trial. *Lancet Oncol.*, 2012, 13(1), 43–54.
- [39] Pollack, A., Hanlon, A. L., Horwitz, E. M., et al.: Dosimetry and preliminary acute toxicity in the first 100 men treated for prostate cancer on a randomized hypofractionation dose escalation trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2006, 64(2), 518–526.
- [40] Arcangeli, G., Saracino, B., Gomellini, S., et al.: A prospective phase III randomized trial of hypofractionation versus conventional fractionation in patients with high-risk prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2010, 78(1), 11–18.
- [41] Pollack, A., Walker, G., Horwitz, E. M., et al.: Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2013, 31(31), 3860–3868.
- [42] Hoffman, K. E., Voong, K. R., Pugh, T. J., et al.: Risk of late toxicity in men receiving dose-escalated hypofractionated intensity modulated prostate radiation therapy: Results from a randomized trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2014, 88(5), 1074–1084.
- [43] Arcangeli, S., Strigari, L., Gomellini, S., et al.: Updated results and patterns of failure in a randomized hypofractionation trial for high-risk prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2012, 84(5), 1172–1178.
- [44] Kuban, D. A., Nogueras-Gonzalez, G. M., Hamblin, L., et al.: Preliminary report of a randomized dose escalation trial for prostate cancer using hypofractionation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2010, 78(3), S58–S59.

(Zemplényi Antal Tamás,
Pécs, Rákóczi u. 2., 7633
e-mail: zemplenyi.antal@pte.hu)