

**Több csatornás, változtatható beállítású applikátor eszköz alkalmazása MR kép alapú
vezérelt brachyterápia hatékonyságának fokozására lokálisan előrehaladt cervix tumor
kezelésében**

**Egyetemi Doktori (PhD) Értekezés Tézisei
Dr. Hadjiev Janaki Stanislavov**

Témavezető: Prof. Dr. Bódis József

Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar

Pécs, 2007

1. Bevezetés

Az Egyesült Államokban a Nemzeti Rákregiszter becslései szerint 2007-ben 11,150 újonnan felfedezett méhnyakrákos betegre és 3,670 méhnyakdaganat okozta halálesetre kell számítani. Magyarországon a betegség a daganat morbiditási rangsorban 2001-2004 között permanensen a 8. helyet foglalta el 5,510 újonnan felfedezett esettel. A felfedezett esetek számának csökkenése mellett továbbra is 33% körüli halálozással kell számolni még a fejlett országok esetében is. Méhnyakrák kezelésében a lokális kontroll alapvető fontosságú a gyógyulás eléréséhez. A korai terápiás lépésektől kezdve (1903 óta) napjainkig a brachyterápia fontos szerepet tölt be ezen betegek kezelésében.

Annak ellenére, hogy napjainkban a kezeléshez számos applikátor-rendszer és metódus áll rendelkezésre, az optimális kezelési technika és eszköz kifejlesztése még várat magára. A brachyterápiás kezelést végző klinikusnak szembesülnie kell az eszköz többszöri pontos pozicionálásának, a kezelési térfogat korrekt ellátásának, a besugárzási terv reprodukálhatóságának problémájával ugyanúgy, mint az esetleges mellékhatások minimalizálásának (perforáció, vérzés) igényével.

Az Intézetünkben 5 éve sikeresen használt új metódus a fent felsorolt kihívásokra adhat megfelelő választ.

2. Célok

2.1. A cervix daganatok HDR-AL brachyterápiájához szükséges applikátor kifejlesztése

Egy ideális nőgyógyászati applikátor a következő tulajdonságokkal kell, hogy rendelkezzen: CT/MR kompatibilitás, Rtg átvilágítón való vizualizálhatóság; egyszerű használhatóság; a beteg számára kényelmes kialakítás; biztonság és tartósság; különböző anatómiai szituációkhoz történő alkalmazkodási képesség; könnyű fixáció és repozicionálás.

2.2. 3D konformális besugárzástervezés bevezetése a brachyterápiában

Munkánk során fontos cél volt a hagyományos 3D alapú külső sugárkezeléshez (EBRT) használt dóziselőírások és konformalitási elvek bevezetése a brachyterápiás (BT) kezeléseknél. Egy olyan szisztémát vezettünk be, amely jól definiált dózis-térfogat paraméterek segítségével egyszerre ad információt a látható daganattérfogatról (GTV), a klinikai céltérfogatról (CTV), és a rizikószervekről (OARs) is.

2.3. MR vizsgálatok rutinszerű alkalmazása brachyterápiás kezeléseknél

A rendelkezésünkre álló információk alapján módszerünk bevezetésekor Magyarországon nem történtek 3D tervezés alapú nőgyógyászati brachyterápiás beavatkozások. 2002 kezdetétől Intézetünkben rutinszerűen személyre szabott MR alapú tervezésben részesültek az intracervicális applikátorral érkező betegek. A fő cél az volt, hogy a brachyterápiába bevezessük az MR alapú tervezési koncepciót és ezt a kifinomult vizsgálati módszert a mindennapi rutin részévé tegyük.

2.4. A kezelés alatti és kezelés utáni életminőség javítása

A jobb életminőség eléréséhez a kezelés okozta toxicitások minimalizálása mellett a minél rövidebb és minél effektívebb kezelés elérése volt a cél.

2.5. A brachyterápia időzítése az előrehaladott cervix daganatok komplex kezelésében.

A különböző kezelési sémák és eljárások figyelembevételével határoztuk meg az MR alapú brachyterápia pontos technikáját, valamint a komplex kezelésen belüli időzítését.

3. Anyag és módszer

3.1. Betegek

Intézetünkben 2002 április és 2006 január között, 206 cervix tumoros beteg részesült kezelésben. 71 betegnél (35.2 %) történt brachyterápiás beavatkozás. 22 betegnél (32%) preoperatív, 5 esetben (7 %) postoperatív beavatkozás történt. 44 esetben (61 %) –lokálisan előrehaladott betegség, FIGO: IIB-IVA- a kombinált külső sugárkezelést egészítettük ki MR alapú brachyterápiával.

3.2. Külső sugárkezelés

A standard külső sugárkezelés 3D CT alapú tervezéssel történt, szimultán kemoterápiával együtt vagy, anélkül alkalmazva. A 3D tervezés során a céltérfogat maximális konformális lefedettsége mellett a rizikószervek maximális védelmét vettük figyelembe. Az átlagos leadott dózis 48.1 Gy (tartomány: 45-54.2) volt 26 frakcióban (tartomány: 25-28) 5 hétig, a PTV 61.4 Gy-es (range 59.8-65) kiegészítő dózisa mellett.

3.3. Applikátor rendszer

2002 januárjában a Kaposvári Egyetem Diagnosztikai és Onkoradiológiai Intézetében klinikai study indult (HB 436/2002/1) egy új brachyterápiás eszköz alkalmazhatóságának vizsgálatára brachyterápiában részesülő cervix és vagina tumoros betegeknél. A study-hoz egy HDR-AL kezelésre alkalmas többszörös csatornás cilindrikus applikátort terveztünk. Az applikátor centrális csatornája szolgál a cervix applikátor befogadására. E köré paralell elrendezésben 2-2 mm távolságban lettek kialakítva az oldalsó csatornák.

3.4. MRI vizsgálat

A BT kezelések előkészítéséhez egyedileg 0.35 T nyitott konfigurációjú MR berendezést használtunk medencetekercs alkalmazásával. Magas felbontású T2 súlyozott fast-spin-echo MR méréseket készítettünk, szelektív „gap” nélkül, axiális és saggitalis síkban a promontóriumtól a vulváig, a beteg kezelési pozíciójában.

3.5. Kontúrozás és besugárzás tervezés

Az MR képeket elektronikus hálózati úton közvetlenül a kontúrozó PC-re továbbítottuk. Az MR képi információi szolgáltattak alapul az egyedi klinikai tervezési céltérfigat (CTV), valamint a rizikószervek (OARs) mindkét síkban történő berajzolásához figyelembe véve a legnagyobb tumoros sejt denzitást tartalmazó MR definiált GTV-t valamint a kiindulási tumorextenziót is. A CTV kontúrokat és az isodózis görbéket valamennyi axiális MR szeleten megjelenítettük. A tervezést követően a CTV-re és a rizikószervekre vonatkozó dózisterhelését részben vizuálisan szeletről-szeletre, részben dózisterfigat hisztogramok (DVH) kiértékelésével ellenőriztük. A végleges kezelési terv elfogadása mindig magába foglalta a DVH analízist figyelembe véve a teljes kezelési folyamatot.

3.6. Dózis előírás és kezelés

A DVH-kon a céltérfigatot lefedő 100% és 90%-os izódózis görbéket, valamint a rizikószervekre vonatkozó abszolút térfogat és dózis értékek értékeltük. A rizikószervekre vonatkozó dózislimit 4 Gy/frakció volt 2 és 4 cm³ normál szöveti térfogatra. A megállási pozíciókat és a léptetési közöket szükség esetén az optimális dóziselőírás eléréséhez manuálisan megváltoztattuk.

A high-dose-rate (HDR) intracavitális BT-t három frakcióban, heti két alkalommal végeztük 12 Gy összdózissal, melyet CTV ≥90% -ra írtunk elő.

3.7. Elsődleges végcéllok

Elsődleges végcélként vizsgáltuk a PTV, a CTV lefedettségét, az OAR-ek dózisterhelését, az akut toxicitásokat. A lokális kontroll megítélésére restaging CT vizsgálatokat alkalmaztunk. Az akut mellékhatások osztályozására a Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE) Version 3.0 rendszert alkalmaztuk. A teljes klinikai válasz megítéléséhez a Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) irányelveit alkalmaztuk.

3.8. Betegkövetés

Minden katéter felhelyezésén átesett beteget a kezelést követően rendszeresen kontrolláltunk. Az akut mellékhatások felmérése céljából a kezelés alatt hetente, befejezése után 6 héttel kontrolláltuk a betegeket. A mellékhatások kiértékeléséhez a CTCAE irányelveit használtuk. A késői mellékhatások megítélésére ugyancsak ezen kritériumok szolgáltattak.

4. Eredmények

Minden katéter felhelyezésén átesett betegnél MR vizsgálat és MR alapú tervezés történt. Az elmúlt 5 évben Intézetünkben az MR alapú brachyterápiás beavatkozások a napi rutin részévé váltak. Az egyedileg gyártott applikátor rendszer a napi rutinban használható, alkalmazásával kapcsolatban nem merült fel technikai probléma. Pácienseink között nagyfokú parciális vagy a vagina teljes hosszát érintő szűkületet nem tapasztaltunk, így valamennyi mind a 71 korai és lokálisan előrehaladott stádiumú beteg alkalmas volt az applikátor felhelyezésre. Így ha a korai stádiumú betegeket nem számítjuk a katéter felhelyezése sikeres volt a munkánk bázisul szolgáló 44 beteg esetében.

4.1. Egyedi dózisvariációk

4.1.1. Állítható applikátor hossz

A többszörös csatornás applikátorral a CTV-re leadott dózis a változtatható hosszúságú centrális és a 8 perifériás katéterpozícióknak köszönhetően egyedileg volt alakítható. Mivel a distalis katéterhossz 0 és 15 mm között mm-e lépésközzel változtatható és a vaginális cylinder rotációjával nem számolunk, akkor a szóba jöhető katéterpozíciók variációinak száma körülbelül $16^8 \approx 4.3 \cdot 10^{10}$. Ha ehhez a rotáció adta lehetőségeket (0 és 44 fok között fokenkénti változtatással) is hozzászámoljuk az egyedi dóziseloszlások száma a következőképpen alakul: $45 \cdot 16^8 \approx 1.9 \cdot 10^{12}$.

Az eszközünk segítségével sikerült elérni, hogy valamennyi beteg esetében az előírt dózis legalább 90%-át megkapja a céltérfogat. Hasonlóan egyik betegnél sem kapott a vagina alsó része, a rectum és hólyag a megengedhető dózis 10%-nál többet.

Az esetek 39 %-ban nem volt szükség valamennyi applikátorra a kezeléshez. Ennek az oka elsősorban a rizikószervek közelsége volt valamint, hogy kevesebb számú applikátorral már elértük a kívánt dózisoszlást.

A perifériás applikátorokkal kapcsolatban technikai problémákat nem tapasztaltunk, mindössze 2 centrális applikátor esetében volt szükség újbóli felhelyezésre köszönhetően a fixációs pontban fellépő erős katétermeghajlásnak. A dózisoszlás eléréséhez maximum 6 applikátor használtunk aktív forrásként.

4.1.2. Előrelépések a dózisoszlásban

Az applikátor dozimetria kiértékelését, a humán beavatkozásokat megelőzően elvégeztük, és kedvező eredményeket kaptunk. A tradicionális technikához képest a dózisoszlásban javulást értünk el. Abban az esetben, ha egyetlen egy perifériás applikátorban 15 mm-es aktív hosszal számolunk az előírt dózis 100%-as kezelési térfogat $x \text{ cm}^3$ -ról, $x + 2,8 \text{ cm}^3$ -re növelhető meg. Három, egy-más melletti applikátor esetén ezek a dimenziók a következők szerint növekszenek: 100 %-os isodózis térfogatnál $x + 18,5 \text{ cm}^3$, 60 %-os isodózis térfogatnál $x + 28,7 \text{ cm}^3$.

A centrális és perifériás katéterek keskeny átmérője egy újabb előny, mely extrém magas dózisgrádiens biztosít. Habár a modern applikátorokat igyekeznek minél vékonyabban kialakítani egy virtuális felszíni pontban az általunk alkalmazott katéteren és a forgalomban levő eszközökön a dózisszint különbség 91 %-os.

A tumor és normálszövetek dózisterhelését mutató isodózisgörbéket a T2 súlyozott axiális és sagittális méréseken is megjelenítettük, mely rendkívül hasznosnak bizonyult a dózisoszlás alakjának formálásában. A tumor hólyaghoz, rectumhoz, belekhez, applikátorhoz való térbeli viszonya jól ábrázolódott, így a tradicionális Rtg alapú kezelésekhez viszonyítva az összes esetben a kezelt céltérfogat és valószínűleg a komplikációk aránya is tovább volt csökkenthető. A kezelések többségében a végbél és hólyag kevesebb dózist kapott, mint a céltérfogat 70 %-a.

4.2. Jobb képi támogatás

4.2.1. Precíz anatómiai topográfia

A megfelelő brachytherápia fő követelménye az applikátor aktuális elhelyezkedésének ismerete a környező anatómiai struktúrákhoz képest. A szervek komplett 3D kiértékelését is elkezdtük, egyben több centrummal kezdeményeztük az egyeztetéseket ezen a téren. Az új eljárás egy másik problémát is kiküszöböl, azaz lehetővé teszi a pontos endometrialis tumor terjedés megítélését is.

4.2.2. Képzőképző vezérelt felhelyezés

Intézetünk általános applikátor felhelyezési protokollja alapján a beavatkozást végző sugárterapeuta a fizikális vizsgálat és CT/MR leletek alapján határozza meg, hogy melyik perifériás pozícióban és milyen hosszan kitolva kell katétert felhelyezni.

4.2.3. MR asszisztált besugárzás tervezés

Dózisoszlásokat hasonlítottunk össze azzal a céllal, hogy a tradicionális technikákhoz képest az új eljárással vajon a környező szervek dózisterhelése csökkenthető-e a tumor ellátottság megőrzése mellett. Dózis-térfogat-hisztogram elemzéseket és az esetek több mint 90 %-ban a megállási idők manuális adaptációját végeztük, hogy növeljük a CTV ellátottságát és csökkentjük a rizikószervek dózisterhelését.

4.3. Mellékhatások, komplikációk

Az MR használatával egybekötött brachytherápiás eljárásoknál egy esetben sem tapasztaltunk beavatkozás okozta gastrointestinalis vagy urológiai szövődmenyt. Grade 3-4 gastrointestinalis vagy genitourinaris akut vagy késői mellékhatás nem fordult elő. Az intracervicalis applikátor felhelyezése során egy esetben észleltünk uterus perforációt (FIGO II. stádium) retrospektíven a tervezés MR vizsgálat során. A katéter kicsi átmérője azonban lehetővé tette az újbóli felhelyezést még ugyanezen a napon. A BT-t sikeresen komplettáltuk minden további komplikáció nélkül.

4.4. Időmegtakarítás

Az implantációkhoz szükséges idő hozzávetőlegesen kevesebb, mint 15 percet vett igénybe valamennyi betegnél. A betegek egyszeri, nem több mint 7 napot igénylő kórházi felvétellel megkapták a teljes az előírt HDR kezelést. Mivel egy esetben sem tapasztaltunk komplikációt a BT kapcsán a hospitalizáció időtartama nem volt hosszabb, mint amit egy önmagában végzett közelterápia

igényelne. Így a komplex, 34 frakciót magába foglaló kezelés teljes időtartama 45 napra rövidült (tartomány:43-50), ha az EBRT és BT közötti szünetet nem számoltuk.

4.5. Elsődleges végpontok

A kezeléseket valamennyi beteg jól tolerálta. Kezelés okozta halál nem volt. Beavatkozás okozta szövődeményt vagy akut mellékhatást nem tapasztaltunk. A lineáris quadraticus modellt használva (tumor $\alpha/\beta = 10$, OAR $\alpha/\beta = 3$) a brachytherápia dózisát biológiaiailag normalizáltuk a külső sugárkezelés frakciódózisához. A PTV, PTV boost és (HR) CTV medián lefedettsége 97.4%, 98.8% és 93.2% volt visszamenőlegesen. Így ha mindkét modalitást figyelembe vesszük az előírt összdózisból a rizikószervek (hólyag, rectum térfogatának) 17.7%-a és 13.3%-a részesült. A PTV és CTV ellátottsága, csakúgy mint a rizikószervek dózisterhelése az elfogadható határokon belül voltak.

A lokális tumor kontroll kiértékelésére CT és nőgyógyászati vizsgálatot használtunk, melyek alapján a teljes regressziós ráta 76%-nak bizonyult. Komplet remissziót 15 (35%) esetben, parciális remissziót 18 (41%) páciensnél tapasztaltunk. 9 (20%) esetben érdemi változást nem értünk el, 2 (4%) esetben progressziót véleményezhettünk.

4.6. Klinikai eredmények

A vizsgálatba, mely során 42 esetben a bemutatott applikátort prospektív módon használtuk, 44 beteget vontuk be és 132 frakciót adtunk le egyéni MR tervezés alapján. 20 betegnél teljes remissziót, míg 13 betegnél parciális remissziót tapasztaltunk. 37 hónapos medián betegkövetési idő alatt 7 esetben lépett fel relapsus, 2 esetben csontátételekre derült fény. Az analízisünk időpontjában 3 beteg halt meg, kettő közülük a primer tumora miatt.

5. Konklúziók és értékelések

5.1. Háttér és szükségletek a kutatáshoz

Az ICRU Report 38 a nőgyógyászati üregi brachytherápia különböző kezelési módjainak és technikáinak összehasonlíthatóságához egy egységes metódust javasolt. Azonban az ICRU Report 1985-ben történt publikációja óta számos területen szignifikáns változás következett be. Magas dózis teljesítményű és ún. pulsed-dose-rate ¹³² Ir léptethető források jelentek meg, különböző dózis teljesítményeket és frakcionálásokat vonva maguk után. A CT/MR kompatibilis eszközök megjelenése többek között a tumor és normál szövetek jobb definiálása révén a kezelések további optimalizálására adott lehetőséget.

5.1.1. A brachytherápia mintázata

A frakcionált dózisleadásnak egyértelműen bizonyított pozitív sugárbiológiai előnyei vannak, viszont a megnyújtott kezelési időtartamot a felgyorsult repopuláció megakadályozása miatt lehetőleg el kell kerülni. Az applikátor kialakításakor ezeket a koncepciókat figyelembe vettük, így kezdettől lehetőségünk volt, hogy a kezelési idő meghosszabbítása nélkül standardizáljuk és hajtsuk végre a BT-t 3 frakcióban. Az esetek többségében az EBRT-t követően nagyfokú tumor térfogat csökkenés látható. Hogy a BT nyújtotta előnyöket kihasználjuk, a kezeléseket röviddel a kismencedei és boost EBRT után vagy a kemoradioterápia befejezését követően adtuk le.

5.1.2. Az elérhető applikátorok geometriája

A világon különböző típusú applikátorokat, köztük tandem ovoidokat, tandem gyűrűket, molugae-kat vagy intrauterin tubussal egybekötött vaginális cylindereket alkalmaznak. A legtöbb esetben az intravaginális és intrauterin források egy körtealakú dóziseloszlást eredményeznek.

Még a 3D képkalkotás BT-ban történő megjelenése előtt az applikátorok arculatának további fejlesztése volt az egyik fő szempont a parametriumok minél jobb ellátása érdekében. Az általunk kifejlesztett applikátor egyik legnagyobb előnye, hogy kedvezőtlen topográfia esetén is lehetővé teszi a dóziseloszlás alakjának illesztését. A centrális intracervicalis applikátor alkalmazásával a centrális zónában egy magas dóziszú térfogat alakítható ki meredek dóziseséssel a periféria irányában és ezzel a dózis mintázattal a centrálisan elhelyezkedő tumorokra magas dózist adhatunk, míg a környező normál szöveteket megóvjuk.

5.1.3. Konvencionális tervezés

Jelenleg a legtöbb centrum a cervix daganatok brachytherápiájában a dózist az A pontra írják elő. Azonban az A pont egy empirikus pont, mely nem szükségszerűen tükrözi a daganatot ellátó dózist. Az ICRU javasolta a 60 Gy referencia izodózisfelülettel körbevett térfogatok közlését, hogy a különböző intézetek intracavitális kezeléseit összehasonlíthassuk, függetlenül az alkalmazott applikátor rendszertől, insertios technikáktól és kezelési metódusoktól. Azonban ezt a meghatározást

ritkán végzik el. Továbbá, habár az ICRU által definiált hólyag és végbélpont dózisok többnyire rögzítésre kerülnek, ezek nem tükrözik az aktuális maximum és minimum dózisokat az adott szervekre.

5.2. Konformális 3D brachytherápia

Munkánk első fázisában nagy hangsúlyt fektettünk arra, hogy reprodukálható dózis-térfogat hisztogramokat érjünk el. Tapasztalataink azt mutatják, hogy a külső sugárkezelés részévé vált DVH-k elemzését integrálni lehet és szükséges a BT –ba is alapvető változtatások nélkül.

A DVH analízis csak a dóziseloszlás szeletről szeletre történő vizualizálásával egybekötve életképes, a dóziselőírás megváltoztatása mindkettő figyelembevételével kell, hogy történjen.

A BT időzítéskor nagy tumor térfogatokkal rendelkező betegeknél, mint a IIB/IIIB stádiumú betegek kistumor parametris regresszióval, vagy nem kedvező topográfiával, ahol az intracavitális applikátor önmagában inadekvát tumor lefedettséget biztosít, intersticiális brachytherápia kedvező lehet.

Az általunk kifejlesztett applikátor területében futó csatornákon keresztül lehetőség van MR vezérlés mellett MR kompatibilis tűk ill. azon keresztül műanyag katéterek felhelyezésére.

5.3. Képkalkotói modalitások a cervicalis brachytherápiában

Rtg, ultrahang, CT és napjainkban az MRI a standard képkalkotói modalitás a cervix daganatok esetében.

5.3.1. Orthogonalis Rtg pozicionálás és tervezés

A dózisszámoláshoz a legtöbb intézetben fluoroscopia és orthogonalis radiographia révén előállított digitális vagy standard Rtg képeket használnak. A kezelés intenzitásának és a normál szövetek maximális dózisterhelésének becsléséhez különböző referenciapont dózisokat használnak. Azonban, a kritikus szervek dózisterhelésének pontos megítélésében ezek szerény támpontot nyújtanak

5.3.2. A cervix daganatok és MRI

Az MRI vezető szerepe a nőgyógyászati daganatok képkalkotásában a kiváló lágyrészszöveti kontrasztnak köszönhető, mely lehetővé teszi a cervicalis daganat méretének, térfogatának vizualizálását, a normális uterus és daganat elkülönítését és a parametriális és hüvelyi infiltráció fokának megítélését. Ez az előny rendkívül hasznos az intracavitális BT során is, hiszen az applikátor és daganat anatómia viszonyának megítélése mellett a tumor adekvát ellátásának meghatározását is lehetővé teszi. Az MR alapú brachytherápiás tervezés a dóziseloszlás daganatra történő minél konformálisabb illesztését valósíthatja meg a környező rizikószervek egyidejű megóvása mellett. Bizonyos térfogatok, mint a GTV és CTV dózis-térfogat viszonya ugyancsak javítható.

Számos szekvencia áll rendelkezésünkre, hogy a tumor és normál szövetek jelintenzitása közötti különbséget kiemeljük és vizualizáljuk az applikátor pozíciót, mely nemcsak a céltérfogat definiálásához, hanem a megfelelő BT technika megválasztásához is elengedhetetlen.

6. Összefoglalás

Többszörös intracavitális brachytherápiás eszközt fejlesztettünk ki a nőgyógyászati daganatok közelterápiás kezeléséhez, melynek besugárzástervezése lefektetett céltérfogat definíciókkal és dózis-térfogat hisztogram megkötésekkel egybekötve rutinszerűen végzett 3D MR képkalkotáson alapul. Eredményeink világosan mutatják az új módszer létjogosultságát a lokálisan előrehaladott cervix daganatos nőbetegek HDR brachytherápiájában. A 3D képkalkotáson alapuló beugrázástervezés átfogóbb és megfelelőbb céltérfogat meghatározást tesz lehetővé mind a tumor, mind a rizikószervek esetében. A jövőben további klinikai vizsgálatok szükségesek, hogy validáljuk a 3D képkalkotáson alapuló CTV koncepcióját összehasonlítva a dózis térfogat paramétereket az olyan klinikai eredményekkel, mint a centrális és parametriális recidívák aránya. Végezetül, a 3D képkalkotáson alapuló BT-t egy, a mindennapi klinikai gyakorlat részévé váló stratégiaként értékelhetjük, mely komplexitásában egyenértékű a legmodernebb külső besugárzási technikákkal.

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁBAN MEGJELENT ELSŐ SZERZŐS KÖZLEMÉNYEK

Hadjiev J, Antal G, Antalffy Z, Bogner P, Esik O, Repa I. A novel technique with a flexible applicator for MRI-based brachytherapy of cervical cancer. Eur J Gynaecol Oncol. 2004.Vol.3.347-50.

Hadjiev J, Antal G, Prievara F, Antalffy Zs, Glavak Cs, Hideghéty K, Bogner P, Cselik Zs, Repa I. Improved dose distribution for complex radiotherapy of cervical cancer using an innovative brachytherapy technique. EJC. 2003 Vol. 1. (58) S184.

Hadjiev J, Antal G, Benkő A, Bogner P, Cselik Zs, Repa I. Magnetic resonance evaluation based modifications of standard brachytherapy technique in cervical cancer treatment. Radiother&Oncol. 2004 Vol.71. (2) S75.

Hadjiev J, Faour A, Cselik Zs, Kovács A, Lakosi F, Vallyon M, Antal G, Kotek Gy, Antalffy Zs, Bogner P, Repa I. HDR-AL for cervical carcinoma, MRI based localization of intracavitary applicators. Radiotherapy & Oncology, 2005.Vol.75.(1) S44.

Hadjiev J, Cselik Zs, Bogner P, Kovacs A, Lakosi F, Kotek Gy, Repa I. Application of MRI for improved local control in complex radiotherapy of cervical cancer. Archives of Oncology 2006;14(3-4):95-100.

Hadjiev J, Antal G, Lakosi F, Kovacs A, Faour A, Prievara F, Gotze P, Repa I. Systematic application of MRI for 3D image based treatment planning in cervix cancer brachytherapy. Annals of Oncology 2006. Vol. 17. (9) S561.

Hadjiev J, Lakosi F, Kovacs A, Antalffy Zs, Bajzik G, Prievara F, Csok I, Battyanyi Z, Antal G, Bogner P, Repa I. Conformális brachyterápia. MR/CT asszisztált beavatkozások Magyar Onkológia 2005. Vol. 49. (3) S266.

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁBAN MEGJELENT NEM ELSŐ SZERZŐS KÖZLEMÉNYEK

Glavak Cs; Fekete G; Antal G; **Hadjiev J**; Cselik Zs; Hideghety K; Repa I. Absorbed dose determination of Ir-192 brachytherapy source in RW3 and pmma solid slab phantoms. Radiotherapy and Oncology 2002; 64 (1) S202.

Polgar C, Major T, Adamecz P, Agyemang-Prempeh K, **Hadjiev J**, Horvath G, Nemeskeri C, Szluha K, Vígvari Z, Fodor J. Results of the Patterns of Care for Brachytherapy in Europe Questionnaire in Hungary. Radiotherapy & Oncology, 2005. Vol. 75. (1) S8.

Vallyon M., **Hadjiev J.**, Györfy K., Glavák Cs., Repa I. Konkurens kemo-radioterápia jelentősége az előrehaladott méhnyakrák kezelésében Magyar Onkológia,2005.Vol.49.(3)S90.

EGYÉB – NEM AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁBAN MEGJELENT – KÖZLEMÉNYEK

Frohlich G, Strehlow C, Sperker W, Yahya N, Shirazi M, Hevesi A, Garamvolgyi R, **Hadjiev J**, Scherzer T, Glogar D, Gyongyosi M. Serial intravascular ultrasonographic measurements after implantation of biodegradable polymer-coated stents in porcine coronary arteries. Coron Artery Dis. 2003;14(5):409-12.

Weninger Cs, Györe Cs, Rostás T, **Hadjiev J**, Kelemen D. Spiral CT angiography in the staging of pancreatic cancer – European Radiology 2000; Vol.10 S327.

Hadjiev J, Horvath L, Mezofi B, Battyany I. Alternative Technique for Selective Thrombolysis in Peripheral Vessels. - The Journal of Invasive Cardiology 1997. (9) S66.

Horvath L, Battyany I, Rostas T, **Hadjiev J**, Gyore Cs, Par A. Selective arterial cytostatic infusion combined with chemoembolization in hepatic tumors. - EJC 1999. Vol.35 (4) S156.

Benko A, **Hadjiev J**, Vallyon M, Glavak Cs, Kovacs A, Cselik Zs, Bogner P, Repa I. How respiratory function of lung cancer patients can be monitored during radiotherapy. Annals of Oncology 2006. Vol 17. (9) S815.

Vallyon M, Kovacs A, Benko A, Antal G, Bogner P, **Hadjiev J**, Repa I. Impact of external thermoplastic mask-fixation system on the tumor movement during chemoradiation of lung cancer. Lung cancer 2006. Vol. 52. (2) S42.

Benko A, **Hadjiev J**, Vallyon M, Cselik Zs, Glavak Cs, Kovacs A, Bogner P, Repa I. Respiratory function monitoring in lung cancer patients radiotherapy. Lung cancer 2006 Vol. 52. (2) S31.

Kovacs A, Lakosi F, **Hadjiev J**, Cselik Zs, Glavak Cs, Antal G, Bogner P, Repa I. Comparism of photon with electron boost in treatment of early stage breast cancer. Radiotherapy & Oncology 2006. Vol. 81. (1) S105.

Lakosi F, Kovacs A, Cselik Zs, Antal G, Kotek Gy, Battyani Z, **Hadjiev J**, Bogner P, Repa I. Technical feasibility of CT assisted 3D HDR Brachytherapy in the treatment of skin cancers. Radiotherapy & Oncology 2006. Vol. 81. (1) S 483.

Benko A, **Hadjiev J**, Vallyon M, Glavak Cs, Kovacs A, Cselik Zs, Bogner P, Repa I. How respiratory function of lung cancer patients can be monitored during radiotherapy. Annals of Oncology 2006. Vol. 17. (9) S815.

Horvath G, Tizedes Gy, Kalman E, Szalai G, Kover E, Faluhelyi Zs, Dank M, Kovacs A, **Hadjiev J**. Single Plane Implants int he High Dose Rate Boost Irradiation of Early Breast Cancer. A Critical View. Radiotherapy & Oncology 2005. Vol. 75. (1) S2.

Hadjiev J., Horvath L., Mezofi B., Szalai G. Pharmaco-mechanical technique for selective thrombolysis in peripheral vessels. Radiology and Oncology 1999. 33(1):11-18.

Cselik Zs, Antal G, Glavák Cs, **Hadjiev J**, Csutora P, Repa I, Hideghety K: Reproducibility and importance of the bladder status for pelvic irradiation. EJC 2003. Vol. (1) S58.

Cselik Z, Hideghety K, Antalffy Z, **Hadjiev J**, Szabo S, Seffer I, Repa I. Combined treatment of keloids with surgical excision and immediate postoperative fractionated HDR brachytherapy. Radiotherapy and Oncology 2004. Vol. 71. (1) S39.

Hadjiev J, Horvath G, Antal G, Horvath L, Repa I. Role of irradiation in complex treatment of giant abdominal and thoracic wall AVM. Radiotherapy and Oncology 2004. Vol. 71. S42.

Benkő A, **Hadjiev J**, Vallyon M, Faour A, Cselik Zs, Glavák Cs, Kotek Gy, Antal G, Antalffy Zs, Repa I. Kemo-radioterápiával szerzett tapasztalataink tüdődaganatos betegek kezelésében. Magyar Onkológia 2005. Vol. 49. (3) S8.

Kovács Á, **Hadjiev J**, Lakosi F, Vallyon M, Antal G, Bajzik G, Bogner P, Repa I. Termoplasztikus maszkrögzítő rendszer hatékonyságának CT-MR alapú vizsgálata tüdőtümos betegek sugárkezelésénél. Magyar Onkológia 2005. Vol. 49. (3) S268.

Lakosi F, **Hadjiev J**, Kovacs Á, Antal G, Bajzik G, Bogner P, Repa I. Intrafrakcionális prosztataamozgások dinamikus MR vizsgálata endorektális ballon mellett illetve anélkül Magyar Onkológia 2005. Vol. 49. (3) S269.

Cselik Zs, Szabo Sz., **Hadjiev J**, Antal G, Glavák Cs, Lakosi F, Kovács Á, Seffer I, Repa I. Kombinált keloid-heg kezelés kivitelezése intézetünkben. Magyar Onkológia 2005. Vol. 49. (3) S261.

Faour A, **Hadjiev J**, Antal G, Kotek Gy, Benko A, Vallyon M, Kovács Á, Lakosi F, Repa I. Csontvelő átültetés előkészítésére alkalmazott egésztest besugárzás (total body irradiation) TBI. Magyar Onkológia 2005. Vol. 49. (3) S261.

Cselik Zs, Lakosi F, Antal G, Glavák Cs, Kotek Gy, **Hadjiev J**, Repa I. Első tapasztalataink CONPAS irradiációs technika alkalmazásáról a fej-nyak tumoros betegek esetében Intézetünkben. Magyar Onkológia 2005. Vol. 49. (3) S261.

Antalffy Zs, **Hadjiev J**, Cselik Zs, Faour A, Benkő A, Györfy K, Vincze K, Schmidt L, Repa I. A rectum carcinomák neoadjuváns kemoradioterápiája. Magyar Onkológia 2005. Vol. 49. (3) S256.

Benkő A, **Hadjiev J**, Vallyon M, Lakosi F, Kovács Á, Antalffy Zs, Faour A, Glavák Cs, Kotek Gy, Repa I. Tüdődaganatos betegek sugárterápiája során végzett légzésfunkciós mérések eredményei. Magyar Onkológia 2005. Vol. 49. (3) S258.

Cselik Zs, Glavák Cs, Antal G, Kotek Gy, **Hadjiev J**, Repa I. Fiatalkori agytumorok neuraxis besugárzásában szerzett tapasztalataink. Magyar Onkológia 2005. Vol. 49. (3) S260.

Glavák Cs, Antal G, Kotek Gy, **Hadjiev J**, Cselik Zs, Repa I. 3D teleterápiás besugárzási technikák a Kaposvári Egyetem Egészségtudományi Centrumban. Magyar Onkológia 2005. Vol. 49. (3) S265.

Vallyon M, **Hadjiev J**, Antal G, Glavák Cs, Repa I. A microcellularis tüdőrákos betegek prophylacticus teljes koponya irradiációjának jelentősége a komplex kezelésében. Magyar Onkológia 2005. Vol. 49. (3) S273.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetet szeretnék mondani Dr. Repa Imre professzor úrnak, a prospektív tanulmányok támogatásáért, lehetővé tette, hogy az intézetben a betegellátást a kutatással összhangban végezhessem.

Köszönettel tartozom Dr. Bogner Péter professzor úrnak, aki az értekezés megírásában mindvégig ösztönzött és segített tanácsaival.

Köszönetet mondok Dr. Bódis József professzor úrnak, hogy lehetővé tette számomra, hogy a Doktori Iskola Programjához csatlakozzam.

Köszönöm Dr. Szabó István és Dr. Götze Péter professzor uraknak, illetve Dr. Prievara Ferenc és Dr. Németh Lajos főorvosoknak, hogy biztosították a tudományos munka klinikai hátterét.

Köszönöm továbbá Dr. Krommer Károly professzor úrnak, akitől a nőgyógyászati brachyterápia alapjait és technikáját sajátíthattam el.

Hálás vagyok Dr. Stefanits Klára docens asszonynak, Dr. Veszprémi Béla és Dr. Csere Tibor docens uraknak az értekezés előzetes bírálata során nyújtott hasznos tanácsaikért.

A tudományos munka kidolgozása és végzése során osztályunk és intézetünk diagnosztikai részlegének kollégáival együtt energiát és időt nem kímélve számos nehézséggel küzdöttünk meg. Mindannyiuknak köszönetet mondok közreműködésükért és segítségükért.

Végül, de nem utolsó sorban köszönet illeti feleségemet - *Kingát*- és gyermekeimet- *Annát és Boriánát*- a megértő támogatásért és szeretetükért.

Az értekezést Édesapám emlékének ajánlom.