

Izominvazív hólyagrák képvezérelt sugárkezelése intravesicalisan befecskendezett lipiodolos jelöléssel

A hólyagmegtartó kezelés új lehetősége

Jorgo Kliton dr.¹ ■ Polgár Csaba dr.^{1, 2} ■ Tenke Péter dr.³
Kovács Gábor dr.⁴ ■ Major Tibor dr.¹ ■ Stelczer Gábor¹ ■ Ágoston Péter dr.^{1, 2}

¹Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Onkológiai Tanszék, Budapest

³Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház, Urológiai Osztály, Budapest

⁴Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Urológiai Osztály, Budapest

Bevezetés és célkitűzés: Lipiodollal jelölt tumorágy alapján végzett képvezérelt sugárkezelés, illetve szimultán integrált boost technika bevezetése izominvazív hólyagdaganatok radiokemoterápiájában.

Módszer: Izominvazív tranzicocelluláris hólyagcarcinoma miatt 2016. április óta három férfi betegünkönél végeztünk radiokemoterápiát. A radiokemoterápia megkezdése előtt mindegyikünkönél tumorágy-reszekciót végeztünk, amely során a daganatágyba submucosalisan 10 ml lipiodolos oldatot fecskendeztünk be, így jelölve a tumor helyét az emelt dózisú besugárzáshoz. A radiokemoterápia során 30 frakcióban a kismedencére 51 Gy-t (napi 1,7 Gy), a teljes hólyagra 57 Gy-t (napi 1,9 Gy), a lipiodollal megjelölt tumorágyra 63 Gy-t (napi 2,1 Gy) adtunk szimultán integrált boost formájában, forgóíves, intenzitásmódulált technikával. A besugárzás pontosságát napi kilovoltos CT-vel biztosítottuk. A radiokemoterápia alatt jelentkező korai radiogén urogenitalis és gastrointestinalis mellékhatásokat a Radiation Therapy Oncology Group beosztása szerint osztályoztuk.

Eredmények: A lipiodol beadása során és azt követően érdemi perioperatív mellékhatást, toxicitást nem észleltünk. Betegeinknél az előírt dózist leadtuk. A sugárkezelés időtartama hat hét volt (heti öt frakció). A SIB-kezeléshez kialakított dózis-térfogati megszorításokat minden betegünkönél teljesítettük. A kilovoltos CT-ellenőrzések során a lipiodollal megjelölt tumorágy jól látható volt. A kezelés alatt egy betegnél grade II cystitist és grade II proctitist, egy betegnél grade I cystitist észleltünk, amelyek tüneti, gyógyszeres kezeléssel javultak. A harmadik betegnél akut radiogén mellékhatás nem alakult ki.

Következtetések: A lipiodol hólyagfali injektálása biztonságos volt, perioperatív toxicitást nem okozott. A tumorágy lipiodolos jelöléssel jól látható volt a sugárkezelés előtt végzett kilovoltos CT-n. A teljes kezelési idő négy nappal megrövidült, a tumorágyra leadott biológiai összdózis emelése mellett. A korai radiogén mellékhatások mérsékeltek voltak.

Orv Hetil. 2017; 158(51): 2041–2047.

Kulcsszavak: lipiodol, képvezérelt sugárterápia, szimultán integrált boost, izominvazív hólyagdaganat, mellékhatás

Image-guided radiotherapy for muscle invasive bladder cancer with intravesical lipiodol injection

A new option for bladder sparing treatment

Introduction and aim: To implement lipiodol as a fiducial marker of the tumor bed for image-guided radiotherapy with simultaneous integrated boost technique as part of radiochemotherapy for muscle invasive bladder tumors.

Method: Since April 2016, radiochemotherapy was performed in 3 male patients with muscle invasive, transitional cell bladder carcinoma. Prior to radiochemotherapy, tumor bed resection was performed for each patient, at the same time 10 ml of lipiodol solution was injected submucosally into the resection site, thus marking the tumor bed for escalated dose irradiation. During radiochemotherapy 51 Gy (1.7 Gy/die) to the pelvis, 57 Gy (1.9 Gy/die) to the

whole bladder, and 63 Gy (2.1 Gy/die) to the lipiodol-labeled tumor bed was delivered with simultaneous integrated boost technique. The accuracy of the irradiation was controlled by daily kilovoltage CT. Early radiogenic urogenital and gastrointestinal side effects were recorded according to Radiation Therapy Oncology Group side-effects grading recommendation.

Results: Substantial perioperative side effect or toxicity were not observed during and after the injection of lipiodol. The prescribed dose was successfully delivered in all patients. Radiotherapy duration was 6 weeks. The lipiodol-labeled tumor bed was clearly visible on daily kilovoltage cone beam CT. In one patient grade II cystitis and proctitis was observed, another patient experienced only grade I cystitis. These complaints improved with symptomatic medication. In the third patient no significant side effect occurred.

Conclusions: The injection of lipiodol into the bladder wall is a safe technique, without any perioperative toxicity or complication. The tumor bed demarcated by lipiodol was visible both on treatment planning and kilovoltage CTs. The total treatment time was shortened by 4 days. The treatment was well tolerated, early side effects were moderate, or slight.

Keywords: lipiodol, image-guided radiotherapy, simultaneous integrated boost, muscle invasive bladder tumor, complication

Jorgo K, Polgár Cs, Tenke P, Kovács G, Major T, Stelczer G, Ágoston P. [Image-guided radiotherapy for muscle invasive bladder cancer with intravesical lipiodol injection. A new option for bladder sparing treatment]. *Orv Hetil.* 2017; 158(51): 2041–2047.

(Beérkezett: 2017. augusztus 18.; elfogadva: 2017. szeptember 15.)

Rövidítések

CTV = (clinical target volume) klinikai céltérfogat; GI = (gastrointestinal) gastrointestinalis; GU = (genitourinary) urogenitalis; IGRT = (image-guided radiation therapy) képvezérelt sugárkezelés; IMRT = (intensity-modulated radiation therapy) intenzitásmodulált sugárkezelés; PTV = (planning target volume) tervezési céltérfogat; RTOG = (Radiation Therapy Oncology Group) Sugárterápiás Onkológiai Szakértői Csoport; SIB = (simultaneous integrated boost) szimultán integrált boost; TCC = (transitional cell carcinoma) tranzicocielluláris carcinoma; TURBT = (transurethral resection of bladder tumors) hólyagrák transurethralis reszekciója; V48,4cs = 48,4 Gy-t vagy annál nagyobb dózist kapó csípő relatív térfogata; V48,4r = 48,4 Gy-t vagy annál nagyobb dózist kapó rectum relatív térfogata; V50cs = 50 Gy-t vagy annál nagyobb dózist kapó csípő relatív térfogata; V50r = 50 Gy-t vagy annál nagyobb dózist kapó rectum relatív térfogata

Az izominvazív hólyagrák sztenderd kezelése évtizedek óta a radikális cystectomy kétoldali kismedencei nyirokcsomó-dissectióval. Ennek ellenére az elmúlt 30 évben az ötéves teljes túlélés radikális cystectomiát követően (39–66%) nem mutatott jelentős javulást [1]. A radikális műtéten átesett betegek felénél két éven belül távoli áttét jelentkezik [2]. Kezdetben a hólyagmegtartó kezelést azoknál a betegeknél alkalmazták, akiknél a koruk vagy belgyógyászati okok miatt a radikális műtétre nem volt lehetőség, vagy akik a műtetet elutasították. Napjainkban a szervmegtartó eljárás válogatott betegeknél a radikális cystectomy kuratív alternatívája. A közölt adatok alapján hólyagmegtartó kezelést követően az ötéves teljes túlélés 50–63%, a túlélők 70–80%-ánál működőképes hólyag őrizhető meg [3–6]. Ugyanakkor randomizált

vizsgálatok hiányában mindmáig a radikális cystectomy az első választandó kuratív kezelés a nemzetközi irányelvek szerint. A legjobb eredménnyel kecsegtető hólyagmegtartó kezelés izominvazív hólyagrák esetén a trimodális kezelés, amely a hólyagrák maximális transurethralis reszekciójából (TURBT) és az azt követő radiokemoterápiából áll [7–12]. Hagyományos (napi 1,8–2 Gy-es) frakcionálással a sugárterápiás összdózis általában 60–65 Gy, hipofrakcionált kezelés esetén az összdózis 50–57,5 Gy, napi 2,5–2,88 Gy frakciókkal [13, 14]. Ilyen esetekben a teljes hólyag a céltérfogat, függetlenül a daganatágy térbeli elhelyezkedésétől. Bár az alkalmazott sugárdózis és a daganatválasz egyértelmű összefüggését eddig nem mutatták ki, két vizsgálatban rosszabb eredményeket tapasztaltak 57,5/1,8–2 Gy-nél kisebb dózis alkalmazása esetén [15, 16]. A sugárkezelés során a húgyhólyag mérete és alakja – teltségétől függően – jelentősen változik [17, 18]. Erre való tekintettel 3D konformális besugárzási technika alkalmazása esetén, képvezérlés nélkül 2–3 cm-es biztonsági zóna használata szükséges, amely jelentősen növelheti az ép szövetek sugárterhelését [19–21]. Az ép szövetek jobb sugárvédelme érdekében unifokális, izominvazív hólyagrák esetében csökkenteni lehet a teljes hólyagra adott dózist, a daganatágy dózisének emelése mellett [22, 23]. A daganatágy azonosítása a tervezési és betegbeállítást ellenőrző CT-n csak akkor lehetséges, ha a daganat helyét meg tudjuk jelölni a képvezérelt sugárkezeléshez (IGRT). Különböző munkacsoportok három módszert dolgoztak ki a daganatágy jelöléséhez: a sebészi klippel történő, az aranymarkerrel végzett, illetve a lipiodolos megjelölést [24–27]. A lipiodol egy jódozott mákolaj vegyület, amit széles körben alkalmaznak limfográfiához és hysterosal-



1. ábra | Húgyhólyag mucosájának cisztoszkópos képe. A túl hegyén lipiodolos csepp
A kép jobb alsó sarkán daganatágy részlete



2. ábra | Lipiodol röntgenképe a hólyag mucosájába történt befecskendezést követően

pingographiához [28] – 10 ml-es ampullás kiserelésben kapható. Titánklip és aranymarker behelyezése csak merev cisztoszkóp segítségével lehetséges, másfelől alkalmazásuk esetén a marker elvándorlása előfordulhat, ami ellehetetleníti az IGRT elvégzését. A lipiodol befecskendezése elvégezhető flexibilis cisztoszkóppal is, így a daganatágy elhelyezkedése a hólyagon belül nem lehet akadálya a tumorágy megjelölésének. A jelölés a maximális TURB alkalmával történik, így a beteget nem kell kitenni egy újabb invazív beavatkozásnak. Sugárterápiás Központunkban a Lipiodolos® daganatágy-jelölést választottuk az izominvazív hólyagdaganat képvezérelt, emelt

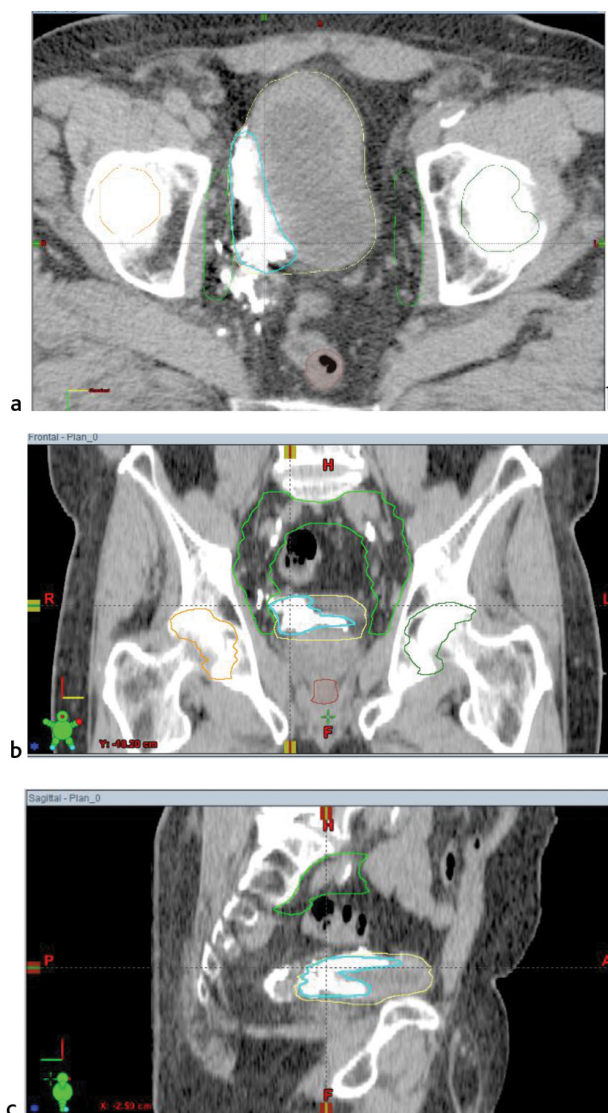
dózisú, intenzitásmodulált besugárzásához (IMRT). Jelen közleményünkben a módszerrel szerzett első tapasztalatainkat ismertetjük.

Betegek és módszer

2016. április óta három férfi beteget vontunk be vizsgálatunkba, átlagéletkoruk 71 év (tartomány: 68–75). Betegeinknél hólyagrák TURBT-ja során grade 3, izominvazív tranziciocelluláris hólyagcarcinoma (TCC) igazolódott. Az elvégzett stagingvizsgálatok extravasalis terjedést, nyirokcsomó-érintettséget, illetve távoli áttétet nem mutattak. Mindhárom betegnél pT2 cN0M0 stádiumot állapítottunk meg. Az izominvazív hólyagdaganat kezelési lehetőségeiről a betegek teljes körű felvilágosítást kaptak, mindhárman a szervmegtartó radioke-moterápia mellett döntöttek. A kezelés megkezdése előtt mindegyikükönél tumorágy-reszekciót (maximális TURBT) végeztünk, a reszekátum két betegnél már nem tartalmazott residualis tumort. A harmadik betegnél felszínes maradék rák igazolódott. Maximális TURBT-t követően, egy ülésben a daganatágy lipiodolos (Lipiodol® Ultra-Fluide, Guerbet LLC, Bloomington, IN) jelölése is megtörtént. Pajzsmirigybetege, illetve jóddal szembeni túlérzékenység esetén a szer használata ellenjavallt. A lipiodol befecskendezését két tapasztalt urológus végezte el, körülbelül 1 cm-re a daganatágy szélétől, összesen 10–20 submucosalis szúrásból figyelve arra, hogy a daganatágy periferiája biztonságga legyen jelölve (1. ábra). Ezt követően a lipiodol helyzetét röntgenátvilágítással ellenőriztük (2. ábra). Az első betegnél egy teljes ampullát (10 ml) használtunk. A másik két betegnél a daganatágy-megjelölésre 5–5 ml lipiodolt alkalmaztunk, mert úgy éreztük, hogy 5 ml elegendő.

Vizsgálatunkban a tumorágy klinikai céltérfogatát (CTV_t) a lipiodollal megjelölt tumorágyból és a körülötte felvett 3 mm-es biztonsági zónából alakítottuk ki. A teljes húgyhólyag klinikai céltérfogatát (CTV_h) a hólyagból és körülötte felvett 3 mm-es biztonsági zónából képeztük. A medencei nyirokrégió CTV (CTV_m) a CTV_t -t, a CTV_h -t, a praesacralis és obturator nyirokrégiót, illetve az arteria és vena iliaca comunis, interna és externa körüli 8 mm-es szövetsávot foglalta magában. A tervezési céltérfogatot ($PTV_{t,h,m}$) a CTV -kból a következő kiterjesztésekkel kaptuk: PTV_t : 0,8 cm, PTV_h : 1,5 cm, PTV_m : 0,8 cm. A tervezési CT, illetve kezelése során a betegek húgyhólyagja üres volt.

Eddig intézetünkben az izominvazív, klinikailag N0M0-s hólyagdaganatos betegeket rutinszerűen a következő séma szerint kezeljük: medencei nyirokcsomók (elektív céltérfogat): 45–50,4 Gy, teljes hólyag: 61,2–63 Gy, napi 1,8 Gy-s frakciókkal, hetente 40 mg/testfelszín² cisplatin kemoterápiával. Dózis-térfogati megszorítások: A rectum 50 Gy feletti dózist kapó relatív térfogata ($V50_r$) <50%, a csípőízület 50 Gy feletti dózist kapó relatív térfogata ($V50_{cs}$) <10%. A két céltérfogatot



3. ábra | Lipiodollal jelölt daganatágy három síkban (a, b, c)

egymás után látjuk el, csökkenő nagyság szerint (medence, hólyag). A teljes kezelési idő 34–35 munkanap.

A vizsgálatban részt vevő betegeinknél a lipiodollal megjelölt tumorágyra emelt dózisu, forgóíves, intenziásmódult besugárzást (RapidArc) végeztünk. A sugárkezelés frakcióinak leadásakor egyszerre három különböző dózist alkalmaztunk a három céltérfogatnak megfelelően (medence, teljes hólyag, tumorágy), ezt hívjuk „szimultán integrált boost” (SIB) technikának. A SIB-kezelésünk frakcionálási sémája: medence: 51/1,7 Gy, teljes hólyag: 57/1,9 Gy, tumorágy: 63/2,1 Gy. A sugárkezelést 30 frakcióban végeztük el. A leadott dózis a tumorágyra 1,8 Gy-s frakciókra átszámítva 66,3 Gy-nek felel meg.

A konvencionális, napi 1,8–2 Gy-es frakcionálásra vonatkozó dózis-térfogati megszorításokat – a korai mellékhatásokra $\alpha/\beta = 10$ Gy-t, a késői mellékhatásokra $\alpha/\beta = 3$ Gy-t alapul véve – átszámoltuk SIB-technikára. Így a következő új dózis-térfogati megszorításokat kaptuk:

A 48,4 Gy-t vagy annál nagyobb dózist kapó rectum relatív térfogata kevesebb mint 50% ($V_{48,4_r} < 50\%$), a 48,4 Gy-t vagy többet kapó csípő relatív térfogata kevesebb mint 10% ($V_{48,4_{cs}} < 10\%$). A besugárzási tervek alapján dokumentáltuk a védendő szervek (rectum, csípőízületek) sugárterhelését. A kezeléseket előtt naponta kilovolttos CT-t végeztünk, a beállítás eltéréseit a kezelés leadása előtt javítottuk. A sugárkezelés alatt a Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) mellékhatásgrading-rendszerre alapján feljegyeztük a korai radiogén urogenitalis (GU) és gastrointestinalis (GI) mellékhatásokat.

Eredmények

A lipiodol beadása mindig a maximális TURBT alkalmazással történt, a tumorágyjelölés miatt nem kellett újabb invazív beavatkozást végezni. A daganatágy minden esetben elérhető volt merev cisztoszkóppal is. Befecskendezése során és azt követően szövődmény nem lépett fel, a szerrel kapcsolatos mellékhatást nem észleltünk. A besugárzástervezéshez végzett CT-n a daganatágyat kellő biztonsággal lehetett azonosítani (3. ábra). A SIB-kezeléshez kialakított dózis-térfogati megszorításokat teljesítettük: A besugárzási tervek értékelésekor az alábbi átlagértékeket kaptuk: rectum $V_{48,4_r}$: 9% (tartomány: 3–17%), jobb csípőízület $V_{48,4_{csj}}$: <0,5%, bal oldali csípőízület $V_{48,4_{csb}}$: <0,5%. A kilovolttos 'cone beam' CT-ellenőrzések során a lipiodollal megjelölt tumorágy jól látható volt, a hathetes kezelés során láthatósága nem romlott. Betegeinknél az előírt dózist leadtuk, radiogén mellékhatások miatt terápiás szünetet nem kellett tartani. A sugárkezelés időtartama hat hét volt (heti öt frakció). Első betegünkönél a kezelés alatt grade II cystitist és grade II proctitist észleltünk. Második betegünkönél érdemi cystitis vagy proctitis nem alakult ki, a harmadik betegnél grade I cystitis alakult ki, érdemi bélpanasz nélkül. Az említett mellékhatások tüneti, gyógyszeres kezeléssel javultak. Grade 3–4 mellékhatás nem fordult elő.

Az első betegnél emelkedett vesefunkció-értékek miatt összesen három széria kemoterápiát tudtunk leadni. A második széria ciszplatin után jelentkező mérsékelt vörösvértesttranszfúziót adtunk. A másik két beteg maradéktalanul megkapta a heti kemoterápiákat (összesen öt széria).

Első két betegünkönél a három hónapos kontroll-CT-vizsgálat, illetve cisztoszkópia onkológiailag negatív volt. Vérképük és vesefunkcióik a kezelés után már nem mutattak kóros eltérést. Jelenleg daganatmentesek, visszamaradt, sugárzás okozta mellékhatások nélkül. Harmadik betegünkönél a kontroll-CT szintén onkológiailag negatív volt, cisztoszkópiája még nem történt meg.

Megbeszélés

Hazánkban is a nemzetközi irányelvek alapján izominvazív hólyagrák esetén radikális cystectomyt vagy trimodális kezelést végzünk [29, 30]. Annak ellenére, hogy az

1. táblázat | Lipiodolos jelöléssel végzett vizsgálatok összefoglalása

Szerzők	Betegszám	Perioperatív mellékhatás (%)	Lipiodol láthatósága a kilovoltos CT-képeken (%)	Akut radiogén GU grade II mellékhatások (%)	Akut radiogén GI grade II mellékhatások (%)
Pos és mtsai [26]	40	0	94	n. a.	n. a.
Meijer és mtsai [33]	20	0	100	45	20
Chai és mtsai [27]	15	0	92	n. a.	n. a.
Baumgarten és mtsai [32]	5	0	95	n. a.	n. a.
Søndergaard és mtsai [18]	5	0	76	n. a.	n. a.
Freilich és mtsai [31]	5	0	100	20	0
Jelen vizsgálat	3	0	100	33,3	33,3

n. a. = nincs adat

izominvazív húgyhólyagrak elsődleges definitív kezelése a radikális cystectomy, sok beteg belgyógyászati okok miatt vagy mert nem vállalják a radikális cystectomiát, trimodális, hólyagmegtartó kezelésben részesül. A trimodális kezelés alappillére a sugárterápia. Hólyag besugárzása esetén, a hólyagtelttség függvényében, a változó hólyag mérete és alakja miatt, az IGRT alkalmazása alapvető. Mivel a daganatágy meghatározása CT segítségével nem lehetséges, rutinszerűen a teljes hólyagot kezeljük. A lipiodol használatát a sugárkezelés előtt a daganat helyének meghatározásához 2009-ben egy holland munkacsoport írta le [26]. Mivel befecskendezése flexibilis cisztoszkóppal is lehetséges, akár a hólyagnyak mögötti területen vagy a kupolában lévő daganatágy is jelölhető vele.

Vizsgálatunkban három férfi beteget kezeltünk, Magyarországon először végeztünk hólyagdaganatágy-jelölést, illetve a lipiodollal megjelölt tumorágy alapján SIB-kezelést IGRT/IMRT technikával. Magyarországon a Lipiodol® 60 000 Ft-os áron érhető el, megfelelő tapasztalattal rendelkező urológus segítségével 1 ampulla tartalmából akár két-három beteg tumorágyát is meg lehet jelölni. Ily módon az IGRT egy betegre eső költsége csökkenthető.

Eddig összesen hat vizsgálat közölt eredményeket lipiodol befecskendezésével kapcsolatos perioperatív mellékhatásokról és szövődményekről, amelyeket az 1. táblázatban foglaltuk össze. Egyik vizsgálatban sem tapasztaltak perioperatív mellékhatásokat, ami eredményeinkkel megegyezik.

A lipiodollal jelölt tumorágy a kezelése során végig látható volt, hasonlóan a többi munkacsoport eredményeihez [18, 26, 27, 31–33]. Aranymarker tumorágyjelölés esetén markervesztést, kiürülést az esetek 2–41%-ában közöltek [25, 34].

Az emelt biológiai ósszdózisú, a hagyományos protokollunk szerinti kezelésnél négy nappal rövidebb SIB-kezelést betegeink jól tolerálták. Az általunk felállított dózis-térfigat meg szorításokat a védendő szervekre (rectum, csípőízület) minden esetben be tudtuk tartani. A mérsékelt akut radiogén mellékhatások (GI grade

II: 33,3%, GU grade II: 33,3%) tüneti terápiára javultak. A többi esetben gyógyszerek használatára vagy eszközös beavatkozásra nem volt szükség. *Meijer és mtsai* [33] 20 beteget kezeltek SIB-technikával (egész hólyag 23 × 2 Gy, lipiodollal jelölt tumorágy 23 × 2,6 Gy). Grade II GU akut mellékhatás kilenc betegnél (45%) fordult elő, grade II GI akut mellékhatás négy betegnél (20%). Akut grade III–IV mellékhatást nem tapasztaltak. *Freilich és mtsai* [31] öt betegnél 39,6/1,8 Gy dózisú teljes hólyag-IMRT-t követően a lipiodollal megjelölt tumorágyat 64,8/1,8 Gy-ig kezelték. Egy betegnél (20%) tapasztaltak grade II GU akut mellékhatást, akut grade II vagy súlyosabb GI-mellékhatás nem fordult elő.

Az emelt dózis ellenére is csak mérsékelt radiogén mellékhatások valószínűleg egyrészt a kisebb elektív teljes húgyhólyagra adott dózissnak, másrészt az alkalmazott szűkebb biztonsági zónának köszönhetőek. A lipiodollal jelölt tumorágyas betegeink SIB-kezelése során használt biztonsági zónák megválasztásában két tanulmány eredményeit, illetve a saját IGRT-s protokollunkat vettük figyelembe. *Søndergaard és mtsai* [18] tanulmánya szerint lipiodollal jelölt tumorágy esetén 10–15 mm-es biztonsági zóna szükséges, *van Rooijen és mtsai* [35] eredményei alapján 5 mm-es biztonsági zóna megfelelő. Mindenesetre elegendő adatgyűjtést követően a saját mérések alapján kiszámított és validált biztonsági zóna alkalmazását tervezzük használni lipiodolos tumorágyjelöléskor.

Következtetések

A Lipiodol® hólyagfali injektálása biztonságos volt, perioperatív toxicitást nem okozott. A megjelölt daganatágy jól látható volt a besugárzástervezéshez használt CT-n, így a tumorágyra dózissnövelést tudtunk tervezni. A lipiodol jól látszott a sugárkezelés előtt végzett kilovoltos 'cone beam' CT-n, ami segítette az IGRT végzését. A Lipiodolos® IGRT viszonylag olcsó technika, figyelembe véve, hogy egy ampulla anyagából több betegnél is elvégezhető a tumorágy jelölése. A SIB-kezelést betegeink

jól tolerálták. A teljes kezelési idő négy nappal megrövidült, a tumorágyra leadott biológiai összdózis emelése mellett. Az előírt dózis-térfogati megszorításokat minden védendő szervnél be tudtuk tartani. A korai radiogén mellékhatások mérsékeltek voltak, eszközös beavatkozásra nem volt szükség.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: J. K.: A betegek kezelését, az adatok és az eredmények feldolgozását, az irodalom áttekintését végezte. P. Cs.: Az alapötlet szerzője és a cikk javításában nyújtott segítséget. T. P., K. G.: A lipiodol befecskendezését végezte és a cikk urológiai részét javította. M. T., S. G.: A közlemény orvosi fizikai részének megírásában nyújtott segítséget. Á. P.: A folyamatos szakmai felügyeleten túl az irodalom áttekintésében és a cikk javításában segített. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. *Eur Urol.* 2014; 65: 778–792.
- [2] Whitmore WF Jr. Management of invasive bladder neoplasms. *Semin Urol.* 1983; 1: 34–41.
- [3] Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 3061–3071.
- [4] Perdoná S, Autorino R, Damiano R, et al. Bladder-sparing: combined-modality approach for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer* 2008; 112: 75–83.
- [5] James ND, Hussain SA, Hall E, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1477–1488.
- [6] Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, et al. Long-term outcomes for selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *Eur Urol.* 2012; 61: 705–711.
- [7] Zapatero A, Martín De Vidales C, Arellano R, et al. Long-term results of two prospective bladder-sparing trimodality approaches for invasive bladder cancer: neoadjuvant chemotherapy and concurrent radio-chemotherapy. *Urology* 2012; 80: 1056–1062.
- [8] Mitin T, Shipley WU, Efstathiou JA, et al. Trimodality therapy for bladder conservation in treatment of invasive bladder cancer. *Curr Urol Rep.* 2013; 14: 109–115.
- [9] Housset M, Maulard C, Chretien Y, et al. Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional-cell carcinoma of the bladder: a prospective study. *J Clin Oncol.* 1993; 11: 2150–2157.
- [10] Shipley WU, Prout GR Jr, Einstein AB, et al. Treatment of invasive bladder cancer by cisplatin and radiation in patients unsuited for surgery. *JAMA* 1987; 258: 931–935.
- [11] Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* 2002; 60: 62–67.
- [12] Sauer R, Birkenhake S, Kühn R, et al. Efficacy of radiochemotherapy with platinum derivatives compared to radiotherapy alone in organ-sparing treatment of bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 40: 121–127.
- [13] Muren LP, Smaaland R, Dahl O. Conformal radiotherapy of urinary bladder cancer. *Radiother Oncol.* 2004; 73: 387–398.
- [14] Gospodarowicz MK, Quilty PM, Scalliet P, et al. The place of radiation therapy as definitive treatment of bladder cancer. *Int J Urol.* 1995; 2: 41–48.
- [15] Moonen L, Voet H, de Nijs R, et al. Muscle-invasive bladder cancer treated with external beam irradiation: influence of total dose, overall treatment time, and treatment interruption on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 42: 525–530.
- [16] Greven KM, Solin LJ, Hanks GE. Prognostic factors in patients with bladder carcinoma treated with definitive irradiation. *Cancer* 1990; 65: 908–912.
- [17] Fokdal L, Honoré H, Høyer M, et al. Impact of changes in bladder and rectal filling volume on organ motion and dose distribution of the bladder in radiotherapy for urinary bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 59: 436–444.
- [18] Søndergaard J, Olsen KØ, Muren LP, et al. A study of image-guided radiotherapy of bladder cancer based on lipiodol injection in the bladder wall. *Acta Oncol.* 2010; 49: 1109–1115.
- [19] Meijer GJ, Rasch C, Remeijer P, et al. Three-dimensional analysis of delineation errors, setup errors, and organ motion during radiotherapy of bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 55: 1277–1287.
- [20] Muren LP, Smaaland R, Dahl O. Organ motion, set-up variation and treatment margins in radical radiotherapy of urinary bladder cancer. *Radiother Oncol.* 2003; 69: 291–304.
- [21] Muren LP, Redpath AT, Lord H, et al. Image-guided radiotherapy of bladder cancer: Bladder volume variation and its relation to margins. *Radiother Oncol.* 2007; 84: 307–313.
- [22] Yavuz AA, Yavuz MN, Ozgur GK, et al. Accelerated superfractionated radiotherapy with concomitant boost for invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 56: 734–745.
- [23] Cowan RA, McBain CA, Ryder WD, et al. Radiotherapy for muscle-invasive carcinoma of the bladder: results of a randomized trial comparing conventional whole bladder with dose-escalated partial bladder radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 59: 197–207.
- [24] Hulshof MC, van Andel G, Bel A, et al. Intravesical markers for delineation of target volume during external focal irradiation of bladder carcinomas. *Radiother Oncol.* 2007; 84: 49–51.
- [25] Mangar S, Thompson A, Miles E, et al. A feasibility study of using gold seeds as fiducial markers for bladder localization during radical radiotherapy. *Br J Radiol.* 2007; 80: 279–283.
- [26] Pos F, Bex A, Des-Ribbers HM, et al. Lipiodol injection for target volume delineation and image guidance during radiotherapy for bladder cancer. *Radiother Oncol.* 2009; 93: 364–367.
- [27] Chai X, van Herk M, van de Kamer J, et al. Behavior of lipiodol markers during image-guided radiotherapy of bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 77: 309–314.
- [28] Sheehan R, Hreshchysyn M, Lin RK, et al. The use of lymphography as a diagnostic method. *Radiology* 1961; 76: 47–53.
- [29] Romics I, Riesz P, Keszthelyi A, et al. Experiences with radical cystectomy combined with urinary diversion by ureteral sigmoid-pouch (Mainz-pouch II) in bladder cancer patients. [Tapasztalataink radikális cystectomia és egy ílésben végzett ureter-sigmatasak (Mainz-pouch II) típusú vizeletdeviációval hólyagrakos betegekben.] *Orv Hetil.* 2006; 147: 1691–1696. [Hungarian]
- [30] Takácsi Nagy L, Páczelt F, Patyánik M, et al. Radiochemotherapy of bladder cancer with/without tissue-organ protection. [Hólyagtumor radiokemoterápiája szöveti-szervi védelemmel, illetve anélkül.] *Magy Onkol.* 2001; 45: 331–333.
- [31] Freilich JM, Spiess PE, Biagioli MC, et al. Lipiodol as a fiducial marker for image-guided radiation therapy for bladder cancer. *Int Braz J Urol.* 2014; 40: 190–197.

- [32] Baumgarten AS, Emtage JB, Wilder RB, et al. Intravesical lipiodol injection technique for image-guided radiation therapy for bladder cancer. *Urology* 2014; 83: 946–950.
- [33] Meijer GJ, van der Toorn PP, Bal M, et al. High precision bladder cancer irradiation by integrating a library planning procedure of 6 prospectively generated SIB IMRT plans with image guidance using lipiodol markers. *Radiother Oncol.* 2012; 105: 174–179.
- [34] Garcia MM, Gottschalk AR, Brajtford J, et al. Endoscopic gold fiducial marker placement into the bladder wall to optimize radiotherapy targeting for bladder-preserving management of muscle-invasive bladder cancer: Feasibility and initial outcomes. *PLoS One* 2014; 9: e89754.
- [35] Van Rooijen D, Pool R, van de Kamer J, et al. Independent position correction on tumor and lymph nodes; consequences for bladder cancer irradiation with two combined IMRT plans. *Radiat Oncol.* 2010; 5: 53.

(Jorgo Kliton dr.,
Budapest, Ráth Gy. u. 7–9., 1122
e-mail: jorgokliton@gmail.com)

PÁLYÁZAT

A **Prof. Dr. Romics László Akadémikus Emlékére Alapítvány** pályázatot hirdet Magyarországon dolgozó, magyar állampolgárságú, 40 éven aluli orvosok és orvosi biológiai kutatással foglalkozó személyek számára. A nyertes pályázó(k) között 500 000 Ft alapítványi adomány kerül kiosztásra.

A pályázat célja: a klinikai gyógyítás vagy orvosi tudományos kutatás területén dolgozók kiemelkedő tudományos tevékenységének elismerése.

Előnyt élveznek azok a pályázók, akik az alapítvány névadójának munkásságát folytatva cardiovascularis és anyagcsere-betegségek területéről nyújtanak be pályázatot.

A pályázatot természetes személy, saját nevében, magyar nyelven nyújthatja be, a pályázati anyag ábrák nélkül maximum 15 000 leütés (karakter) terjedelmű lehet. A pályázathoz mellékelni kell egy rövid szakmai életrajzot.

A pályázat benyújtásának határideje: **2018. január 31.** (elbírálásának határideje: 2018. április 30.)

A pályázatot a palyazat@romicsalapitvany.hu e-mail címre pdf formátumban kell benyújtani.

A pályázat benyújtását saját kézzel aláírt és dátummal ellátott levélben kell bejelenteni az alapítvány titkárnak címezve (**a borítékra írandó cím: dr. Dudás Márta, 1461 Budapest, Pf 62.**) könyvelt (ajánlott) küldeményben, mert ezen bejelentés alapján válik hitelessé a pályázat.

Az alapítvány adatairól, működéséről a www.romicsalapitvany.hu honlapon található információ.