

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**ÚJ ELJÁRÁSOK AZ ORRGARATTUMOROK DIAGNOSZTIKÁJÁBAN
ÉS ELLÁTÁSÁBAN (IN SITU HIBRIDIZÁCIÓ, PET ÉS SUGÁRBIOLÓGIAI
VIZSGÁLATOK)**

Dr. Olajos Judit



**DEBRECENI EGYETEM
ORVOS- ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI CENTRUM
ELMÉLETI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA
MEMBRÁNBIOFIZIKAI KÉRDÉSEK ÉS VIZSGÁLÓMÓDSZEREK PROGRAM
Debrecen
2007**

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**ÚJ ELJÁRÁSOK AZ ORRGARATTUMOROK DIAGNOSZTIKÁJÁBAN
ÉS ELLÁTÁSÁBAN (IN SITU HIBRIDIZÁCIÓ, PET ÉS SUGÁRBIOLÓGIAI
VIZSGÁLATOK)**

Dr. Olajos Judit

Témavezető: Prof. Dr. Ésik Olga

**DEBRECENI EGYETEM
ORVOS- ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI CENTRUM
ELMÉLETI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA
MEMBRÁNBIOFIZIKAI KÉRDÉSEK ÉS VIZSGÁLÓMÓDSZEREK PROGRAM
Debrecen
2007**

I. BEVEZETÉS

Az orrgarattumrok hazánkban nem tartoznak a gyakori megbetegedések közé. A Nemzeti Rák-regiszter számára 2002-ben 109, 2003-ban 114 új esetet jelentettek.

Az NPC kialakulásában az Epstein-Barr-vírus (EBV)-fertőzés, és a genetikai preadiszpozíció (egyes HLA-antigének) mellett bizonyos környezeti faktorok (dohányzás, alkoholfogyasztás, kemikáliák, táplálkozási szokások: füstölt és szárított ételek), és a krónikus fül-orr-gégészeti megbetegedések jelentős szerepet játszanak.

A betegség prognózisát és a terápia megválasztását a kór -kezelés előtti- kiterjedtsége (stádium, „stage”) döntően befolyásolja. Ezért nagyon fontosak a kezdeti „staging”-vizsgálatok, melyek pontosan rögzítik a betegség anatómiai kiterjedését az onkoterápia megkezdése előtt.

A hagyományos staging-vizsgálatokhoz képest jelentős előrelépést jelentett a pozitronemissziós tomográfia (PET) bevezetése. A módszer lehetővé teszi az élő szervezetben végbemenő biokémiai és fiziológiai folyamatok nem invazív megfigyelését, módot ad a szervekben, szövetekben lejátszódó anyagcsere-folyamatok tanulmányozására, a fiziológiás és a patológiás állapotok differenciálására.

Az NPC biológiai-, onkológiai sajátosságai magyarázzák, hogy elsődleges kezelésében a sugár-, és kemoterápiának egyaránt szerepe van. A betegség átlagos, I-IV. stádiumokat magában foglaló 5-éves daganatspecifikus túlélési valószínűsége 40%.

A rosszindulatú daganatos megbetegedések gyakoriságának növekedése, illetve a hatékonyabb gyógymódok megjelenése azt eredményezik, hogy egyre több tumoros beteg él hosszabb ideig. A betegek túlélését az adekvát kezelés; az életminőségüket pedig a daganatos folyamat következményei, valamint az alkalmazott kezelés hatására kialakuló szövődmények befolyásolják. A sugárkezelésben részesülő betegek egy részében súlyos korai-, illetve késői szövődmények alakulhatnak ki. A folyamatosan szélesedő sugárterápiás indikációk következtében a potenciális sugársérülések kihatásai, illetve ezek elkerülésének lehetőségei egyre nagyobb jelentőséget kapnak.

A nyíregyházi Jósa András Kórházban az elmúlt években az NPC korszerűbb ellátását célzó új eljárások kerültek bevezetésre. Ezek felölelik a szövettani diagnosztikát (EBV-kimutató metszetekben), a pontosabb képalkotó diagnosztikát (PET), illetve a betegség sugárterápiájának jobb tervezéséhez szükséges sugárbiológiai vizsgálatokat (normális szövetek sugárérzékenységének tanulmányozása).

II. CÉLKITŰZÉSEK

1. Tanulmányozni kívántam, hogy az orrgarattumоро kialakulásában nagy jelentőséggel bíró EBV fertőzés szövettani igazolása mennyiben segíti a helyes kórisme felállítását;
2. Adatokat gyűjtöttem a PET-vizsgálatok helyes indikációinak meghatározásához;
3. Időszerűvé vált annak összehasonlító tanulmányozása, hogy NPC-ben, az ún. „metszetképalkotó eljárások” (CT, MRI, PET) milyen diagnosztikai előnyt jelentenek;
4. Késői sugárkárosodásban szenvedő NPC-s betegek normális szöveteinek sugárbiológiai vizsgálatával a megelőzés lehetőségeit kerestem.

III. BETEGCSOPORT ÉS MÓDSZEREK

1. Betegcsoport

A Jósa András Megyei Kórház (Nyíregyháza) Onkoradiológiai Osztályán 1992. óta kezelünk NPC-s betegeket. 1996. január-2005. májusa között osztályunkra NPC diagnózissal 49 beteg került felvételre. A férfi-nő arány 39:10, a betegek átlagéletkora: 47 év (range: 19-76 év) volt. A szövettani formák a következőképpen oszlottak meg: rosszul diff. cc. (WHO III. típus): 33fő, el nem szarusodó laphám cc. (WHO II. típus): 11 fő, elszarusodó laphám cc. (WHO I. típus): 5 fő. A TNM szerinti megoszlás: I. stádium: 2fő, II. stádium: 2fő, III. stádium: 12fő, IV. stádium: 33fő volt.

Az értekezés célkitűzése szempontjából vizsgált betegcsoportok leírása

1. 1. Családi halmozódást mutató orrgarattumoros betegek

Egy esetben észleltünk familiárisan jelentkező (anya [cT2acN0cM0, IIA. std.] és fia [cT2acN2cM0, III. std.]) NPC-t. Tanulmányoztuk ezen esetek etiológiáját, klinikai lefolyását, kezelési módszereit és a betegség kimenetelét.

1. 2. PET vizsgálattal tanulmányozott betegek

Többszöri eredménytelen próbaexcísió után végzett PET- vizsgálatok

Négy esetben (1 férfi: 3 nő, átlagéletkor: 46 év) az orrgarat tükrözéses vizsgálata vetette fel malignus folyamat gyanúját, amit lymphadenomegalia kísért. A hagyományos diagnosztikai módszerekkel nem sikerült a gyanút igazolni. A többször eredménytelen próbaexcísió, majd negatív citológiai eredménnyel járó aspirációs mintavétel miatt indikáltunk a PET-vizsgálatot.

Staging céljából végzett PET- vizsgálatok

1999-től a metszetképalkotó diagnosztikai eljárásokat 11 betegben (9férfi:2nő, átlagéletkor:48 év) teljes test (WB) FDG-PET-vizsgálattal egészítettük ki. A többi beteg rossz általános állapota, magas életkora, és a folyamat kiterjedtsége miatt tekintettünk el a WB PET-vizsgálattól.

Értekezésemben részletesen bemutatom a részletes kivizsgálást követően felállított onkoterápiás tervet, amelynek során a folyamat kiterjedtségétől, az életkortól, illetve az általános állapottól függően általában irradiatiót és platina-bázisú kemoterápiás kezelést végeztünk. Ismertetem az orrgarat külső sugárkezelésének technikáját, és a sugárkezelés során leadott dózisokat. Dozírozás szempontjából beteganyagunkban a külső sugárkezelés median dózisa 66 Gy (60-72 Gy) volt.

1. 3. Sugárkezelés után jelentkező Lhermitte-tünet

Két krónikus radiogen Lhermitte-tünetet (LT) mutató beteg FDG-, butanol- és metionin-PET-vizsgálatát végeztük el a sugárkezelést követő 26. és a 7. évben a radiogen sérülések tanulmányozására. A betegek 60Gy (NPC), illetve 41,8 Gy összdózisú (nasopharyngealis Hodgkin-kór) külső sugárkezelésben részesültek.

1. 4. Kontroll betegek a PET-, és a sugárérzékenységi vizsgálatokhoz

Standard sugárkezelésben részesült hypopharynx-tumoros beteget vizsgáltunk PET-tel az LT-t mutató betegek PET-vizsgálatainak tanulmányozásához kontrollként.

Az egyéni sugárérzékenység meghatározására 6 egészséges gyermek bőrből biopsziával nyert fibroblast-kultúrákat használtunk. Az LT-es betegekből származó fibroblastok sugárérzékenységét ezekkel hasonlítottuk össze.

2. Módszerek

2. 1. Szövetteni vizsgálatok

A szövetminták egyik részéből, formalin fixálás után rutin szövetteni vizsgálat céljára alkalmas, haematoxylin-eosin (HE) festett preparátumok készültek.

A minták másik részén immunhisztokémiai vizsgálat történt. Az EBV-LMP1 elleni immunreakciót CS1-4 nevű, DakoCytomation gyártmányú, monoklonális antitest koktéllal végezték (Krenács L, Stelkovich É; Tumor Patológiai és Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium, Biotechnológiai Intézet, Szeged; 2004). Az EBV korai RNS-ei kimutatásához FITC-cel jelölt desoxynucleotid-oligopróbákat (Novocastra), egerben termelt monoclonalis anti-FITC antitestet és eger ellenes Envision⁺HRP vizualizáló rendszert alkalmaztak.

2. 2. Képalkotó vizsgálatok

Radiológiai vizsgálatok. A regionális nyacs-csoportok állapotának megítélésére nyaki UH-vizsgálatot végeztünk, Color-Doppler üzemmódban vascularizációjukat elemeztük. Ehhez nagy-frekvenciás transducerrel ellátott berendezés (ACUSON XP) állt a rendelkezésünkre.

A nyakról, a teljes mellkasról (a máj alsó felszínéig kiterjesztve) natív és kontrasztanyagos spirál CT felvételek (SOMATOM BALANCE, Siemens) készültek, a koponyaalaptól a tüdőcsúcsokig 5 mm-es, a többi részről 10mm-es szeletvastagsággal.

Az MRI-vizsgálatok T1-, T2- és proton-súlyozott, transversalis és coronalis képei Siemens MAGNETOM HARMONY kamerával (1,0 Tesla) készültek. A T1-súlyozott felvételeket kontrasztanyag (KA) adása után megismételtük.

Az MRI vizsgálatok jelezték a kóros nyacszerkezetet (pl. centrális necrosis), valamint a dagados lágyrész-infiltrációt. A CT-vizsgálatok alkalmasabbnak bizonyultak a csontos képletek közelében létrejövő patológiás elváltozások differenciálására.

Távoli metastasisok keresésére mellkas röntgenfelvételt, hasi UH-vizsgálatot és csontscintigráfiát használtunk.

PET-vizsgálatok. A vizsgálatokat GE 4096 PLUS egésztest kamerával (General Electric, Uppsala, Svédország) végeztük. A kamera statikus üzemmódban 15 metszeti képet állít elő egyidejűleg és látóterének méretei axiálisan 103 mm. A térbeli feloldóképesség transaxialisan 5 mm, tengelyirányban 6 mm.

A vizsgálatok során ciklotronban előállított, pozitront emittáló, radioaktív izotóppal jelölt, biológiailag aktív molekulákat (radiofarmakonokat) juttattunk a szervezetbe, amelyek megválasztásakor elsődleges szempont volt, hogy azokat a biokémiai folyamatokat jelöljék, melyek összefüggenek/függhetnek a klinikai onkoterápia releváns kérdéseivel. A radiofarmakonok intravénás vagy inhalációs bejuttatását követően rövid időn kialakult egy jellemző egyensúlyi eloszlás, amely gyakorta pathognomicus, diagnosztikus jelentést tükrözött.

Az onkológiai célú PET-vizsgálatok döntő hányadát ¹⁸F-FDG-vel végeztük, mivel az FDG intracelluláris koncentrációja összefüggésben van a szövet cukorfelhasználásával.

A WB vizsgálatokat megelőző 4 órában a betegek nem fogyaszthattak szénhidrátartalmú ételt vagy italt, annak érdekében, hogy az FDG felvétele a fiziológiásan rendelkezésre álló glükóz kompetíciója miatt ne csökkenjen. A betegeknek a vizsgálatot megelőző 48 órában tartózkodniuk kellett nagyobb fizikai megterheléstől, a vizsgálat elvégzése előtti órákban bőségesen kellett folyadékot fogyasztaniuk.

A neoplasztikus folyamatokban alapvető jelentőségű szénhidrát anyagcsere-folyamatok detektálása (¹⁸F-FDG) mellett vizsgáltuk az aminosav-transzportot ¹¹C-metioninnal. A központi idegrendszerben a vérkeringés (szöveti perfúzió) változásait ¹⁵O-butanol tracerrel tanulmányoztuk. Az ¹⁸F-FDG dózisa 5,55 MBq/kg testtömeg, a ¹¹C-metioniné 9,25 MBq/kg testtömeg, az ¹⁵O-butanol dózisa 2 GBq/scan volt.

A vizsgálatot a koponyaalaptól kezdtük, a tracer beadásától számítva 0, 20, vagy 40 perc várározási időt követően. Az ^{18}F -FDG és ^{11}C -metionin eloszlásának képi megjelenítéséhez, a fekvő betegen 10 perces, az ^{15}O -butanolhoz 3-3 perces adatgyűjtést végeztünk fekvő pozícióban.

A PET/CT/MRI-vizsgálatokat a sugárterápiában használatos fejrögztítéssel (ORFIT) végeztük, a felszínen könnyen azonosítható anatómiai pontokat (pl. ornyereg, tragus, külső szemzug, állscúcs) a képalkotó modalitástól függő markerekkel (kapszulába zárt jódos kontrasztanyag, gadólnium, illetve FDG) jelöltük meg. A későbbi képfúzió(k) ezeknek az anatómiaiailag meghatározott („ekvivalens”) pontoknak illesztésével történtek.

A képalkotó vizsgálatok értékelése

A primer tumor méretét metszetképalkotó eljárásokkal (CT/MRI/PET) határoztuk meg. A CT/MRI/PET-vizsgálatokkal kórosnak minősítettünk minden olyan elváltozást, amiben a beadott, specifikus anyag („tracer”) dúsult, illetve ha egy vagy több nyacs legkisebb átmérője meghaladta az 1 cm-t.

PET-el, CT-vel és MRI-vel vizsgáltuk a nyacs centrális, jobb- és bal oldali-, a kétoldali supraclavicularis, az axillaris-, mediastinalis-, hilaris és abdominalis nyirokrégiókat, követe a nyirokterjedési útvonalakat. Hagyományos képalkotó eljárásokkal és PET-vizsgálattal távoli metastasisokat kerestünk.

A primer stádiumot a beteg dokumentumainak áttekintését követően határoztuk meg. Ha szükséges volt, akkor ezt a WB PET-vizsgálatok eredményei alapján módosítottuk (TNM PET-tel, illetve PET nélkül).

A PET-vizsgálatokkal megvártuk, hogy az első kezelés befejezésétől számítva legalább 90 nap teljen el. A vizsgálatok eredményeit a kórlefolyás követése során ellenőriztük („follow up”), ami a feldolgozott anyagban legkevesebb 12 hónap volt.

UH-vizsgálatokkal a cervicalis centrális-, a jobb, és a bal laterális nyacs-ókat, valamint a kétoldali supraclavicularis nyirokrégiókat vizsgáltuk. Color-Doppler UH-val az 1 cm-nél nagyobb nyacs-ók vascularizációja is elemezhető volt. Ugyanis az áttétet tartalmazó nyacs-k korai felismerésében nagy segítséget nyújt, hogy a fokozott sejtproliferáció (úm. tumornövekedés) miatt emelkedik a lokális a tápanyag- és oxigén-szükséglet, amit az ér-újdonképződés, a neovascularisatio biztosít.

2. 3. Sugárbiológiai vizsgálatok

A radiogen sérülések súlyosságának (gradus) megítélése (Grade 1-4) a „Common Toxicity Criteria (CTC) Version 2.0” alapján történt.

Az egyéni sugárérzékenység meghatározására bőrből vett fibroblast-kultúrákat használtuk, mivel a sugárterápia következtében fellépő leggyakoribb késői mellékhatások kialakulásában alapve-

tően fontos a fibroblastok aktivitása (fibrosis, hegesedés stb.) A fibroblastok sugárérzékenységének méréséhez kolóniaképző-assay-t alkalmaztunk.

A vizsgálatra kerülő betegekből bőrbioptizás mintát vettünk és primer fibroblast-kultúrát indítottunk. A logaritmikus növekedési fázisban levő fibroblast-kultúrát különböző dózisu ^{60}Co γ sugárzással kezeltük. A dózistól függően különböző számú sejtet oltottunk ki 100 mm átmérőjű Petri-csészékbe, és meghatároztuk a kialakuló kolóniak számát. A betegekből származó fibroblastok sugárérzékenységét egészséges emberekből származó fibroblastok radioszenzitivitásával hasonlítottuk össze.

IV. EREDMÉNYEK

1. Az EBV kimutatása szövettani vizsgálatokkal

Egy családon belül, az anyában és a fiában előforduló NPC-ből származó szövettani metszetekben 14 év után, immuncitokémiai módszerekkel sikerült az EBV jelenlétét igazolni.

2. A hagyományos diagnosztika kibővítése funkcionális metszetképalkotó eljárásokkal

PET-vizsgálatok többszöri eredménytelen próbaexcísió után

Az orrgaratban látható szövetszaporulat és a megnagyobbodott nyaki nyacs-ók háttérében, 4 betegben kerestünk occult primer tumort. A klinikai kép mindegyik esetben NPC-re utalt. Az ismételt negatív (daganatot nem tartalmazó) nyaki aspirációs citológiai vizsgálat, és az eredménytelen próbaexcísiót követően a pontos kórisméhez PET-vizsgálatot végeztünk. A negatív eredménnyel záruló PET-vizsgálatokat követően a betegek további követése igazolta a nem tumoros eredetet. A cervicalis lymphadenomegalia háttérében nyaki dissectiót követő postoperatív panaszok, toxoplasmosis, haemangioma, gyulladáso folyamat állt.

Staging céljából végzett PET-vizsgálatok

A PET-vizsgálatra került betegek esetében a primer tumor méretét a PET-tel párhuzamosan, CT-vel (transaxialisan) és MRI-vel is meghatároztuk. Az 1cm-nél nagyobb nyacs-ók elhelyezkedését, számát és méretét UH-val, CT-vel, MRI-vel és PET-tel is tanulmányoztuk. A fentiekből logikusan adódott az a kérdés, hogy a PET-vizsgálat eredménye változtat-e a daganatos folyamat kiterjedtségének (staging) megítélésén. Másképpen fogalmazva: a PET eredmények birtokában szükséges-e az eredeti stádium-kategória (TNM) revíziója, és ha igen, ez befolyásolja-e a terápiás tervet.

A PET-tel vizsgált betegekből vett minták szövettana- egy beteg kivételével (WHO I.), WHO II. illetve III. gradust igazolt. A 11 staging/restaging céljából PET-tel vizsgált beteg közül háromban mediastinalis áttétet is sikerült felismerni. Egy betegben csontmetastasisok derültek ki. A csontát-

tétek más képalkotó eljárásokkal is igazolhatóak voltak, a mediastinalis áttéteket csak a PET-technikával lehetett kimutatni. A mediastinalis nyirok-érintettség jellemző módon igen kiterjedt, a nyak két oldalán jelentkező nyacs-áttét-képződéssel járt együtt. A távoli, nem regionális nyirokrégiókban (elsősorban a mediastinumban) felismert daganat, és a haematogen disseminatio (rTxNxM1) alapvetően megváltoztatta az onkoterápiás tervet. A PET-vizsgálatra kerülő betegekben 5 esetben (45%) a TNM beosztás súlyosabbra, 1 esetben (9%) kedvezőbbre változott. Ennek megfelelően 5 esetben (45%) módosult a kezelés.

Két-korábban már onkológiai kezelésben részesült-betegünkben a panaszok és tünetek háttérben álló helyi recidívát csak a PET segítségével sikerült megtalálni. Ezt szövettani feldolgozás is bizonyította, ennek alapján végeztünk újabb sugárkezelést.

A képfúzió jelentősége a 3D-besugárzás-tervezésben

Fúziózt CT/PET-képek segítségével a besugárzási céltér fogat pontosan kijelölhető volt. A képfúzió segítséget nyújtott a metszetképeken detektálható nyacs-ók pontos számának, helyzetének és méretének meghatározásában is, így mind a stádium-meghatározásában, mind a terápia hatékonyságának követése során felülmúlhatatlan haszonnal járt.

A PET szerepe az onkoterápia hatékonyságának le mérésében

A terápiai hatás le mérésére 9 betegben alkalmaztuk a PET-et, amire jórészt kombinált (sugár és citosztatikus) kezeléseket követően került sor. A módszerrel a daganatos folyamat követése is biztosítható volt. Erre 17 alkalommal került sor (a kemoterápia után, a sugárkezelés előtt; illetve az irradiatio után) átlagosan 2-36 hónappal az első PET-vizsgálat után.

Egy betegben csak a staging keretében sikerült elvégezni a vizsgálatot, aminek megismétlését az előrehaladott betegség nem tette lehetővé. Két másik betegben már az onkoterápia befejezése előtt nyilvánvalóvá vált a klinikai progresszió. Ez a 2 beteg a kezelés befejezése után meghalt. Három betegben mediastinalis nyacs-áttétek derültek ki a staging során. Egy betegben 1 éven belül; egy másikban 2 éven belül jelentkezett recidíva. Három beteg a 26 hónapos követési idő alatt tumormentes maradt (mindhárom beteg szövettani diagnózisa NPC volt). A betegek követése igazolta a negatív PET-leleteket. Két betegben két éve fejeztük be a kezelést, az értekezés elkészítésének idején mindkettő tumormentes, amit a PET-vizsgálat is alátámasztott.

3. Sugárbiológiai vizsgálatok

A radiogen eredetű Lhermitte-tünetben szenvedők és a kontroll személy PET-vizsgálata

A kontroll személy gerincveljében az 1998-ban végzett sugárkezelés előtt, alacsony FDG-akkumuláció mutatkozott. Sugárkezelést követően 2 hónappal fokozott FDG-felvételt mértünk, mely 7 hónap múlva kifejezetten csökkent. A sugárkezeléstől számított 44 hónap elteltével a sugárkezelt myelon szakaszon az FDG-felvétel közelített a kiindulási értékhez. Az ¹⁵O-butanol felvétel az FDG-akkumulációhoz hasonlóan változott. A ¹¹C-metionin felvétel a kezelt és kezeletlen myelon szakaszokon egyaránt alacsony volt, ami a klinikai kórlefolyás alatt nem változott. A sugárkezelt csigolyatestek (C2-Th3) csontveljében metionin felvétel nem volt detektálható.

A radiogen LT-es betegekben 25, illetve 7 évvel a besugárzás után a sugárkezelt nyaki gerincszakaszon, a nem kezelt területekkel összehasonlítva fokozott FDG-felvétel látszott. Az ¹⁵O-butanollal végzett PET-vizsgálat a sugárkezelt gerincszakaszon fokozott vérátáramlást jelzett, a ¹¹C-metionin felvétel a C1-C3-as gerincszakaszon nem volt detektálható. Az LT-s betegekben a sugárkezelést követő MRI-vizsgálattal gerincvelő károsodásra utaló jelet nem tudunk kimutatni.

Sugárérzékenységi vizsgálatok

A permanens radiogen sérülést (LT) szenvedő betegek sugárérzékenységi vizsgálata a 18. betegből származó fibroblastokban fokozott, a 19. beteg fibroblastjaiban normális sugárérzékenységet igazolt.

V. MEGBESZÉLÉS

1. Az orrgarattumrok etiológiája. Az EBV fertőzés jelentősége

Az NPC kialakulásáért számos ok tehető felelőssé. Kialakulásában, a betegek etnikai származásától független, de bizonyított szerepe van az EBV-nek. Ez a felismerés a rákdiagnosztikában egy új paradigma, a rákok vírusszierológiai kimutatása megjelenéséhez vezetett. Ezzel a módszerrel az NPC-s betegek kb. 90%-ában igazolható fertőzés. A daganatban az EBV genom jelenléte is bizonyítható, ez különösen az endémiás régiókban élőkre jellemző. Az EBV-DNS kimutatása jól használható a diagnosztikában és a betegség aktivitásának követésében.

Az angol nyelvű szakirodalom áttekintése után megállapítható, hogy a nem-endémiás területeken előforduló családi halmozódású NPC-s eseteknél a betegek 2/3-a férfi, amely a megbetegedés szempontjából jellemző férfi: nő aránnyal konzisztens. A szövettan WHO III. típusú, ez az EBV-vel leginkább összefüggésbe hozható szövettani típus.

Betegeink 1/3-a a diagnózis felállításakor 30 évesnél fiatalabb volt. Ennek egyik lehetséges oka, hogy a fiatal korcsoportokra jellemző zárt közösségeken belül könnyebben terjed az EBV. Feltehe-

tő, hogy a betegség felső légúti hurut szövödményeként alakult ki. Az EBV jelenlétére utaltak a *patagonomicus* serológiai eredmények.

Az általunk tanulmányozott két betegben sikerült szövettani metszetekből kimutatni az EBV jelenlétét. Nem-endémiás területeken előforduló családi halmozódású esetekben ezt elsőként tettük.

Igazoltnak látszik tehát, hogy az EBV-fertőzés fontos szerepet játszik a nem-endémiás területeken előforduló családi halmozódású NPC-s megbetegedésekben. A betegség klinikai progresszióját genetikai és környezeti faktorok módosíthatják. Emellett szól az is, hogy eseteinkben a betegség két különböző időpontban vált klinikailag kimutathatóvá.

Két betegünk eltérő kórlefolyása azt látszik bizonyítani, hogy annak ellenére, hogy az EBV-fertőzést (feltehetően) azonos időben kapták, de a 2. esetben 1 évvel később ismerték fel a daganatot és az előrehaladott stádium kedvezőtlen prognózist jelentett.

2. A PET szerepe az orrgarattumorkivizsgálásában és terápiájában

Primer diagnosztika, lokális recidívák kimutatása, staging/ restaging

Napjainkban az NPC kórismezésében a CT és az MRI mellett a PET egyre hangsúlyosabb szerepet kap. A PET-vizsgálatokat az életképes daganatszövet kimutatásának, nagyságának meghatározásán kívül az is indokolja, hogy más módszerek kevésbé érzékenyek arra, hogy a rekesz feletti régiók nyacs-óit (mért alapján) megítélhessük.

Saját beteganyagunkban a CT/MRI/PET diagnosztikai értékét összehasonlítva azt találtuk, hogy a CT-vel, illetve az MRI-vel meghatározott primer tumor méretek általában megegyeztek, az átlagos méret 5-47 mm között volt. PET-képeken 1 esetben kisebb, a többi betegben nagyobb primer elváltozást láttunk (átlagosan 7-50 mm között). Megállapítottuk, hogy a PET-el, illetve CT/MRI-vel mért primer tumor méretek közötti eltérés átlagosan 1-4 mm volt.

A PET-vizsgálatok hasznát mindennél jobban bizonyítja, hogy 2 betegben csak így sikerült felismerni a lokális recidívát.

Anyagunkban a primer tumor(ok) méretében alapvető, lényegi különbség nem volt észlelhető, akár CT-vel, akár MRI-vel végeztük a meghatározást. Bár PET-tel többnyire nagyobbak láttuk a primer elváltozást, de az eltérés az előző két eljárással nyert eredményekkel összevetve nem volt jellemző. A PET-vizsgálat a recidív tumorok kimutatásában a többi metszetképalkotó eljárásnál lényegesen jobb hatásfokú. Tapasztalataink szerint a kétféle (^{18}F -FDG és ^{11}C -metionin) radiofarmakon együttes alkalmazása nem javította érdemben az eljárás pontosságát, de egyik betegünkben az FDG-PET-vizsgálat negativitása ellenére sikerült ^{11}C -metioninnal lokális recidívát kimutatni.

A fej-nyaki régió tumoraira jellemző és állandó problémát jelent az occult elváltozások felismerése, ami azért különösen fontos, mert az orrgarat területén ezek előfordulása igen gyakori.

Saját beteganyagunkban az orrgaratban látható szövetszaporulat és a megnagyobbodott nyaki nyacs-ókat magyarázó, occult primer tumor kutatásakor a többszöri eredménytelen próbaexciókat követő PET-vizsgálatok negatív eredménnyel jártak. A betegek követése alatt végzett egyéb vizsgálatok kizárták a rosszindulatú daganatot és ebből a szempontból aspecifikus laesiókat (nyaki dissectio következménye, toxoplasmosis, haemangioma, gylladás) igazoltak. Tapasztalataink szerint a PET-vizsgálatok effektívnek mutatkoztak az orrgarati elváltozások differenciál diagnosztikájában. Javasoljuk, hogy gyanút keltő klinikai tünetek kapcsán, ha az egyéb képalkotó módszerekkel nyert eredmények negatívak, ezeket célszerű további, ismételt, célzott vizsgálatokkal ellenőrizni.

Az NPC pontos kiterjedésének megítéléséhez („staging/restaging”) fontos a terjedési útvonalak tanulmányozása.

Nyirokcsomó terjedés

A lymphogen terjedés a nyak nyirokereinek és nyacs-inak beszűrésében nyilvánul meg a leghamarabb.

Saját anyagunkban összehasonlítottuk, hogy hány 1 cm-nél nagyobb nyaki nyacs ismerhető fel különböző vizsgáló eljárásokkal. Azt találtuk, hogy 2 esettől eltekintve, a többiben az UH-gal, a CT-vel, illetve az MRI-vel „látott” nyacs-ók száma egyezik (átlagosan 0-4 darab közötti). A PET-tel kimutatható nyacs-ók száma mindegyik esetben magasabb az előzőeknél (átlagosan 0-10 darab közötti). Az irodalmi adatokkal egyezően, NPC-s beteganyagunkban, az FDG-PET-vizsgálat bizonyult a legjobb módszernek a regionális nyacs-áttétek pontos detektálásában és ennek megfelelően alapvető jelentőségűnek a korrekt stádium-megállapításban.

Távoli áttétek

A távoli metastasisok általában haematogen terjedés útján jönnek létre. Az NPC lényegesen gyakrabban ad ilyen jellegű áttétet, mint más eredetű fej-nyak tumorok.

Anyagunkban a mediastinalis nyacs-áttétek N2-3 nyirokcsomó-statusban voltak megfigyelhetőek. A PET tracers dúsító mediastinalis nyacs-ókat sem CT-vel, sem MRI-vel nem sikerült detektálni, 3 betegünkben csak a PET-vizsgálat segítségével sikerült a mediastinalis nyacs-áttéteket kimutatni. Megállapítható, hogy az FDG-PET-vizsgálat a legoptimálisabb a rekesz felett elhelyezkedő nyacs-ók számának, illetve méretének megítélésére. A WB FDG-PET-vizsgálatok elvégzése mellett szól az is, hogy előrehaladott nyirokinváziohoz igen gyakran társul az NPC haematogen disseminációja. Egyetlen PET-vizsgálat lehetővé teszi mindkét típusú (lymphogen és haematogen)

áttét egyidejű kimutatását. Egy (szövetileg WHO I. típusú NPC) betegünkben egyidejűleg mediastinalis és csontáttétet is detektáltunk. A PET-tel vizsgáltak közül 5 betegben (45%) a stádium beosztást súlyosabbra-, 1 esetben (9%) enyhébbre korrigáltuk és ennek megfelelően az 5 beteg kezelési tervét is módosítani kellett.

Képfúzió a 3D-tervezéshez

Az NPC kezelése történhet csak külső sugárkezeléssel, illetve kemoterápiával kombinálva. A fej-nyaki tájék legfontosabb diagnosztikai problémáját jelenti az anatómiai részletek hiánya, amely különösen megnehezíti a metszetképek értékelését. Ennek ellensúlyozására CT/MRI/PET-képfúziót lehet alkalmazni.

Saját NPC-s anyagunkban CT/PET képfúziót végeztünk. Az irodalomban leírtakkal megegyezően a vizsgálatokat a képalkotó módszer sajátosságainak megfelelő markerekkel jelzett maszkban végeztük el, majd regisztrációt és képfúziót alkalmaztunk. A metszeti képeken a nagy érzékenységgű PET-módszerrel ki lehetett mutatni a daganatszövetre és az áttétekre jellemző kórosan magas aktivitást. Így pontosan körülhatárolható volt az életképes daganatszövet kontúrja és ábrázolhatóvá vált a környező anatómiai struktúrákhoz való viszonya. Egyidejűleg meghatározhatóvá lett a metszetképeken detektálható nycs-k pontos helyzete, mérete és száma. Anyagunkban a 11 staging/restaging céljából vizsgált betegben a PET-módszerrel 3 esetben mediastinalis áttétek is igazolódtak, amelyeket egyéb képalkotó eljárásokkal nem sikerült kimutatni. Ezeknek a mediastinalis áttéteknek pontos anatómiai lokalizációját tette biztosabbá a CT/PET-képek fúziója. Az irodalmi adatokkal összevetve a CT/PET-képek fúziója mind az életképes daganatszövet körülhatárolásában, mind a folyamat kiterjedésének pontos meghatározásában (nyaki nycs-k, mediastinalis terjedés), mind a terápia hatékonyságának követésében alapvető jelentőségűnek bizonyult.

A 3D-konformális besugárzás-tervezés bevezetésével, illetve tökéletesítésével szeretnénk a következőket megvalósítani: (i) a céltér fogat homogén besugárzása; (ii) a normál szövetek toxicitásának csökkentése, (iii) az előzővel összefüggésben a késői sugárkárosodások megelőzése. A metszetképalkotó eljárásokkal (CT/MRI/PET) nyert eredmények körületekintő elemzése alapján, alkalmas tervezőrendszer, illetve multileaf collimator használatával (NPC-ben **is**) kedvezőbb dóziseloszlás és jó hatékonyságú sugárterhelés csökkenés érhető el.

A terápia hatásának lemérése

NPC-ben a PET-vizsgálatok nélkülözhetetlenek bizonyultak a komplex terápiára adott válasz lemérésében is.

Saját anyagunkban az onkoterápia kialakítása során a PET-vizsgálatok leleteit minden alkalommal figyelembe vettük és ezek ismeretében több esetben módosítottuk a terápiás tervet. Az eredeti, kezelésre vonatkozó elképzeléseket alapvetően változtatta, ha a PET-vizsgálat a távoli, nem regionális nyirokrégiókban (elsősorban a mediastinumban) áttétet jelzett. A mediastinalis metastasisok egyértelműen a „távoli áttét(ek)” csoportba tartoznak. A bizonyított távoli áttétek kezelésére a lokális sugárterápia értelemszerűen elégtelen, felismerésük indokolja a szisztémás kemoterápiát. Bizonyított haematogen disseminatio (pl. csontáttét) is kemoterápiás kezeléssel kombinált sugárkezelést tesz szükségessé. Mediastinalis áttétek kórismézése után, a kombinált onkoterápia során alkalmazott sugárkezeléskor azokat a mediastinalis területeket is sugarazni kell, ahol a PET kórosan magas aktivitást jelez.

Megállapítottuk, hogy a daganatszövet metabolikus aktivitásának megjelenítésével becsülhető a rosszindulatú elváltozások növekedési üteme („klinikai progressio”). NPC-s betegek gyorsan növekvő tumora fokozottan akkumulálta a glükózanalógot (FDG), az alacsony malignitású tumrok „glükóz”-felvétele csekély volt. Ez lehetővé tette a malignitás mértékének (gradus) becsülését, illetve az óvatos prognosztikai „jóslást”.

PET segítségével a terápia hatékonyságát megbízhatóan tudtuk értékelni. Erre az adott módot, hogy ha a terület, melyet fokozott FDG-felvétel jellemez növekszik, akkor a daganat klinikailag progrediál, míg ennek a területnek a csökkenése a klinikai regresszió jele. Az onkoterápia idejében végzett PET-vizsgálat segít a terápia hatékonyságának, a terápiás válasz értékelésében is, hiszen a daganatos terület csökkenése előtt jelentkező alacsonyabb metabolikus aktivitás pozitív terápiás választ tükröz.

A PET-vizsgálattal nagy biztonsággal különíthető el a terápia hatása a daganat kiújulástól. Lényeges és hangsúlyozni kívánom, hogy a kontroll PET-vizsgálat idejének választása teszi lehetővé az ál-pozitív leletek elkerülését. A kezelést követő 90 napon belül nincs értelme kontroll PET-vizsgálatot végezni.

Az előzetesen onkoterápiás kezelésben részesített NPC-s betegek relapsusainak megítélésében is hatékony eszköznek minősül a PET. Az FDG-PET segítségével a residuális (és/vagy recidív) daganat jó hatásfokkal kórismézhető, a módszer más képalkotó eljárásoknál érzékenyebb, e miatt korábban jelzi a recidívát.

Még összetettebb a korábbi kezeléseket követően kialakuló viszonyok értékelése, ha a műtéti beavatkozások nyomán létrejövő hegek és deformitások, a sugárkezelés maradványtünetei és a következményes gyulladáshoz vezető folyamatok is nehezítik a lokális-regionális status megítélését. A szinte törvényszerűen jelenlevő, terápiát követő panaszok nem specifikusak, nem pathogno-

micusak a residuum megléte-, vagy a recidíva kialakulása szempontjából.

Az elkülönítő kórisme szempontjából fontos megjegyezni, hogy beteganyagunkban a PET-vizsgálatokkal látott, fokozott anyagcseréjű területek környezetüket meghaladó mértékben vették fel a radiofarmakont. Ezen fokozott FDG-felvétel utalhat onkológiai megbetegedésre, de önmagában nem specifikus, pathognomicus jel. Patológiásnak minősül minden olyan körülírt FDG-akkumuláció, amely nem köthető egyik szerv fiziológiás FDG-felvételéhez sem és legalább kétszerese a környező szervekének. Így a korábbi műtétet és/vagy a sugárterápiát követő hegek, továbbá a krónikus gyulladt szövetek is fokozottan halmozzák a tracet! Ezek a jelenségek, elsősorban intenzitásuk alapján, kellő gyakorlattal elkülöníthetők a tumor relapsusának jeleitől. Ezen megfigyeléseket egyéb vizsgálmódszerek segítségével is sikerült alátámasztani.

Beteganyagunkban 9 betegben 17 alkalommal végeztünk PET-vizsgálatot a terápia hatásának lemérésére, illetve a folyamat követésére. Az átlagosan 2-36 hónapos követési időben 7 beteg daganatmentesen, 2 beteg daganatával él. 2 betegünk daganata miatt meghalt.

Összefoglalva: a PET-vizsgálat kellően szenzitív és specifikus vizsgálati lehetőség az NPC primer diagnosztikájában, csakúgy, mint lymphogen terjedés és a távoli áttétek kimutatásában, az occult elváltozások, residuumok és a recidívák megítélésében, valamint a terápia hatékonyságának lemérésében. Alkalmazása mindenképpen ajánlott a CT/MRI-képkalkotás eredménytelensége vagy bizonytalansága esetén is.

Az onkológiai kezeléssel elérhető eredmények tovább javíthatók, ha megkezdésük előtt az életképes daganatszövet nagyságának meghatározásában és az áttétek kiterjedésének megítélésében a PET-t is igénybe vesszük, mivel segítségével hatékonyabban lehet dönteni a terápiák megfelelő kombinálásáról.

A PET-vizsgálattal kimutatott aktív anyagcseréjű tumorszövet körülhatárolása nagy segítséget jelent a daganatos folyamat kiterjedésének, a staging/restaging megítélésében, a biopsziák helyének megválasztásában, a műtéti beavatkozások megtervezésében, a sugárkezelések céltérfogatának (makroszkópos daganat) meghatározásában, valamint a residuális és a recidív elváltozások pontos felismerésében/meghatározásában.

A képfúzió hatékonyan támogatja a 3D-besugárzás-tervezést az életképes daganatszövet kiterjedésének pontosabb meghatározásával, így effektívebb tumorpusztítás, ugyanakkor a mellékhatások mérséklése érhető el.

NPC-ben a primer tumor és az occult elváltozások azonosítása, a pontosabb stádium-megállapítás, a komplex onkoterápiára adott válasz lemérése, a residuumok és a recidívák korai

kimutatása racionálisabb kezelési stratégiát tesz lehetővé, ami várhatóan javítani fogja a túlélési eredményeket.

3. Sugárbiológiai vizsgálatok

A PET szerepe a radiogen mellékhatások tanulmányozásában

Időben követtünk két, a kórlefolyás során kifejezett klinikai javulást mutató radiogen myelopathias beteget, illetve egy standard sugárkezelésben részesített, sugárkárosodást nem szenvedett beteget.

Az irodalom részletes áttekintése azt igazolta, hogy vizsgálatainkat megelőzően nincs közlés a gerincvelő besugárzás hatására létrejövő irreverzibilis elváltozásaihoz társuló PET leletekről. Az általunk elemzett 3 beteg sugárkezelést követően készült PET-regisztrátumain hasonló (csaknem egyező) képeket láttunk: az FDG-akkumuláció és az ^{15}O -butanol perfúzió kifejezetten emelkedett a besugárzott gerincvelőben (az irradiatoban nem részesült gerincvelőhöz képest), de az érintett régió ^{11}C -metionin felvétele elhanyagolható volt. A standard sugárkezelésben részesült betegben a kórjelek a 4. követési évben normalizálódtak, míg a Grade 3, illetve Grade 2 sugársérülést szenvedett betegekben a sugárkezelést követő 25., illetve 7. évben is kimutathatók voltak.

Vizsgálataink egyeznek azon korábbi adatokkal, hogy az agyhoz hasonlóan a gerincvelőben is kapcsolatos a vérátáramlás és a metabolizmus („BF-LCGU coupling”). A betegekben megfigyelt emelkedett energiaszükségletre utaló, fokozott FDG-felvételt (és a vele párhuzamosan változó, fokozott gerincvelői perfúziót) a regenerációval hoztuk összefüggésbe. Ez a krónikus sugársérülést mutató betegekben hosszú ideig kimutatható volt, illetve a standard dózisu sugárkezelésben részesülő, tünetmentes betegben a fokozott FDG-akkumuláció átmeneti jelenségnek bizonyult.

A PET-vizsgálatok interpretációjához feltételeztük, hogy az emelkedett metabolizmust és perfúziót az akciós potenciál vezetésének megnövekedett energiaigénye magyarázza. Ez azzal lehet kapcsolatos, hogy a demyelinizált axonokban (a Ranvier-csomókon át történő normális saltatorikus ingerületvezetéssel szemben) az akciós potenciál tovahaladását a szokásosnál nagyobb denzitással expresszáló Na-csatornák biztosítják, amelyek működéséhez fokozott energiaigény társul.

Sugárérzékenységi vizsgálatok

A második sugárkezelés előtt a normális szövetek állapotának klinikai felbecslésére mindenképpen szükség van. Ha az egészséges szövetek vizsgálata normális eredménnyel jár, akkor nincs további teendő. Ha viszont fokozott egyéni sugárérzékenységre derül fény, akkor ez a normális

szöveteket érő dózis csökkentését teheti indokolttá, vagy akár más gyógyeljárások választását is szükségessé teheti.

Az általunk vizsgált LT-s betegekben a sugárkezelés miatt kialakuló tünetek évekig perzisztáltak helyett, hogy a korábbiakban tapasztaltaknak megfelelően cca. 6 hónapon belül megszűntek volna. Elvégezve a fibroblast-kultúrák sugárérzékenységének vizsgálatát, az egyik esetben fokozott radioszenzitivitást találtunk. Feltehető, hogy ennek szerepe lehetett a gerincvelői radiogen sérülés kialakulásában.

VI. ÖSSZEFOGLALÁS

Jelen tanulmányunkban megvizsgáltuk az orrgaratumorok kialakulásában szerepet játszó tényezőket, és megállapítottuk, hogy az EBV-fertőzés központi szerepet játszik a nem-endémiás területeken előforduló családi halmozódású NPC-s megbetegedések keletkezésében, amelyet a genetikai és környezeti faktorok módosíthatnak.

Tanulmányoztuk a PET-vizsgálatok szerepét orrgarati szövetszaporulattal bíró és NPC-s beteganyagunknál, így a kivizsgálás során hangsúlyos szerepet kapott a kórismezésben, valamint az occult primer tumorok kutatásában is.

NPC esetén vizsgáltuk jelentőségét a primer staging/restaging, a 3D-besugárzás-tervezés, a komplex onkoterápiára adott válasz lemérése, a betegkövetés, a residuális és recidív daganatok kimutatása, valamint a sugárterápia mellékhatásainak tanulmányozása során.

Megállapítottuk, hogy a PET-módszerrel azonosított tumoros fókuszok mérete, illetve száma meghaladja a konvencionális képalkotó módszerekkel kimutathatóakat, de a metszetképalkotó eljárások között a primer tumor méretének meghatározásában alapvető, lényegi különbség nem észlelhető.

Ezekkel ellenben az FDG-PET-vizsgálatok nagy jelentőségűnek bizonyultak a regionális nyirokrégiók és a távoli, nem regionális nyirokterületek áttéteinek felderítésében. Ez a különbség a nyaki, a supraclavicularis és a mediastinalis nyirokrégiókban volt a legszembetűnőbb. A PET-vizsgálatokkal a legoptimálisabb a rekesz felett elhelyezkedő nyirokcsomók szám, illetve méret alapján történő meghatározása is. A nyirokrégió érintettség elemzésével rámutattunk arra, hogy a lymphogen áttétképződés meghatározott útvonalat követ, melyet a diagnosztika, a kivizsgálás és a terápia megtervezésében egyaránt figyelembe kell venni.

A képfúzió segítséget nyújtott az életképes daganatszövet kontúrjának körülhatárolásában, a metszetképeken detektálható nyirokcsomók pontos számának, helyzetének és méretének meghatározásában, így mind a stádium-meghatározásban, mind a terápia hatékonyságának leérésében

óriási jelentőségűnek bizonyult. A mediastinalis áttétek pontos anatómiai lokalizációját is biztosabbá tette a fúziós módszer.

Az onkoterápiás terv kialakításánál a PET-vizsgálatok eredményeit mindig figyelembe vettük. Anyagunkban, bizonyított távoli áttéteknél a lokális sugárkezelés önmagában nem volt elégséges, szisztémás kemoterápiára is szükség volt.

A PET segítségével a terápia hatékonyságát megbízhatóan tudtuk értékelni, ugyanis a fokozott FDG-felvételt mutató terület növekedése alapján progresszió, míg csökkenése alapján regresszió volt véleményezhető.

Az előzetesen onkoterápiás kezelésben részesített NPC-s betegek relapsusainak megítélésében is hatékony eszköznek minősült a PET, mivel segítségével ki lehetett mutatni a residuális daganatot, és más képalkotó módszereknél korábban jelezte a recidívát.

LT-es betegeinknél a PET-vizsgálattal bizonyítottuk, hogy az agyhoz hasonlóan a gerincvelőben is párhuzamosan halad a metabolizmus és a perfúzió. A PET-vizsgálattal emelkedett metabolizmust és perfúziót tudtunk kimutatni, amelyet a gerincvelői akciós potenciál vezetésének megnövekedett energia igényével hoztunk összefüggésbe.

Elvégezve radiogen LT-eseknél a fibroblast-kultúrák sugárérzékenységének vizsgálatát, alátámasztottuk, hogy ennek szerepe lehet a gerincvelői radiogen sérülés kialakulásában.

KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

1. Az értekezés alapját képező közlemények

Olajos J, Erfán J, Lengyel Zs, Emri M, Füle E, Erdélyi L, Lengyel E, Ésik O, Trón L. Epipharynx-daganatok PET-vizsgálata. Orvosi Hetilap 2002; 143 (Suppl 3): 1275-1278.

Olajos J, Erfán J, Lengyel Zs, Emri M, Füle E, Erdélyi L, Lengyel E, Ésik O, Trón L. Újabb lehetőségek a rosszindulatú orrgarati daganatok kivizsgálásában és terápiájában. Fül-Orr-Gégegyógyászat 2002; 48: 12-17.

Lengyel E , Baricza K, Somogyi A, Olajos J, Pápai Z, Gödény M, Németh G, Ésik O. Az epipharynxrák lokális kiújulásának ismételt sugárkezelése. Orvosi Hetilap 2002; 143: 2343-2350.

Ésik O, Csere T, Stefanits K, Szakáll Sz jr., Lengyel Z, Sáfrány G, Vönöczky K, Lengyel E, Olajos J, Bajzik G, Trón L. Increased metabolic activity in the spinal cord of patients with long-standing Lhermitte's sign. Strahlenther Onkol 2003; 179: 690-693.

IF: 3. 121

Lengyel E, Baricza K, Somogyi A, Olajos J, Pápai Z, Gödény M, Németh G, Ésik O. Reirradiation of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. Strahlenther Onkol 2003; 179: 298-305.

IF: 3. 121

Olajos J, Füle E, Erfán J, Krenács L, Stelkovic É, Francz M, Lengyel E, Al-Farhat Y, Ésik O. Familial clustering of nasopharyngeal carcinoma in a non-endemic geographical region. Report of two Hungarian cases and a review of the literature. Acta Oto-Laryngologica 2005; 125: 1008-1013.

IF: 0. 870

2. Az értekezés témájával kapcsolatos előadások és poszterek

Olajos J., Erfán J, Lengyel Z, Trón L, Csejtej A, Ésik O. Whole-body PET examinations in patients with multiple cancers. 17th Annual ESTRO Meeting, Edinburg, 1998. szept. 20-24. Radiother Oncol 1998; 48: (Suppl 1) S165.

Olajos J., Erfán J, Lengyel Z, Emri M, Major T, Sziklai I, Trón L, Ésik O. Combined therapy of patients with advanced tumors of epipharynx. Magyar Sugárterápiás Társaság 4. Kongresszusa, Szombathely, 1999. máj. 15-16.

Olajos J., Erfán J, Füle E, Erdélyi L, Trón L, Ésik O. Az epipharynx daganatok korszerű kivizsgálása és kezelése. Magyar Fül-Orr-Gégeorvosok Egyesületének Tudományos Ülése, Budapest, 1999. máj. 28.

Olajos J., Erfán J, Füle E, Erdélyi L, Trón L, Ésik O. Epipharynx-daganatok PET-vizsgálata. „Öt-éves a Magyar PET Program”, Debrecen, 1999. szept. 22.

Olajos J., Erfán J, Lengyel Z, Emri M, Füle E, Erdélyi L, Trón L, Ésik O. PET-Investigation of epipharynx tumors (Epipharynx daganatok PET-vizsgálata). Magyar Fül-Orr-Gégeorvosok Egyesületének Jubileumi 36. Nemzeti Kongresszusa, Hévíz, 2000. okt. 24-28.

Olajos J. Epipharynx daganatok PET-vizsgálata. Egészségügyi Szakdolgozók 4. Tudományos Napja, Nyíregyháza, 2000. nov. 15.

Olajos J., Erfán J, Lengyel Zs, Emri M, Füle E, Erdélyi L, Ésik O, Trón L. Epipharynx daganatok PET-vizsgálata. Magyar Radiológusok Társasága Tiszántúli Szakcsoportjának Tudományos Ülése, Nyíregyháza, 2000. nov. 18. „Gammamed Users Meeting”, Szombathely, Claudius Hotel, 2001. ápr. 5-6.

Csere T, Stefanits K, Szakáll Sz jr, Lengyel E, Olajos J., Vönöczky K, Ésik O. Permanens radiogen myelopathia 26 éve sugárkezelt epipharynx-tumoros betegben. A Magyar Sugárterápiás Társaság 5. Kongresszusa, Nyíregyháza, 2001. jún.15-16.

Csere T, Sáfrány G, Stefanits K, Szakáll Sz jr, Lengyel E, Olajos J, Vönöczky K, Ésik O. Permanens radiogen myelopathia epipharynx tumoros betegben. Magyar Onkológusok Társaságának 24. Kongresszusa, Budapest, 2001. nov. 22-24. Magyar Onkológia 2001; 45: 255.

Emri M, Trón L, Repa I, Bogner P, Berényi E, Olajos J, Lengyel Zs, Ésik O. Képfúziós és képregisztrációs módszerek alkalmazása a sugárterápiában. Magyar Sugárterápiás Társaság 5. Kongresszusa, Nyíregyháza, 2001. jún. 15-16.

Olajos J, Erfán J, Lengyel Zs, Emri M, Füle E, Erdélyi L, Lengyel E, Ésik O, Trón L. Epipharynx daganatok korszerű kivizsgálása és terápiája. Magyar Sugárterápiás Társaság 5. Kongresszusa. Nyíregyháza, 2001. jún. 15-16. Magyar Fül-Orr-Gégeorvosok Egyesületének Északkelet-Magyarországi Regionális Tudományos Ülése, Nyíregyháza, 2001. okt. 5.

Emri M, Ésik O, Repa I, Bogner P, Berényi E, Olajos J, Lengyel Zs, Trón L. Képfúziós és képregisztrációs módszerek alkalmazása az onkológiában. Magyar Onkológusok Társaságának 24. Kongresszusa, Budapest, 2001. nov. 22-24. Magyar Onkológia 2001; 45: 259.

Lengyel E, Baricza K, Somogyi A, Olajos J, Pápai Z, Gódey M, Ésik O. Reirradiation of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. 21st Annual ESTRO Meeting, Prága, 2002. szept.17-21. Radiother Oncol 2002; 64: (Suppl 1) S 240.

Díjak

Olajos J, Erfán J, Lengyel Zs, Emri M, Füle E, Erdélyi L, Lengyel E, Ésik O, Trón L. Újabb lehetőségek a rosszindulatú orrgarati daganatok kivizsgálásában és terápiájában.

Jósa András Pályázat, Nyíregyháza, 2002. I. kategória 1. díj

Olajos J, Füle E, Erfán J, Krenács L, Stelkovic É, Francz M, Lengyel E, Al-Farhat Y, Ésik O. Familial clustering of nasopharyngeal carcinoma in a non-endemic geographical region. Report of two Hungarian cases and a review of the literature. Jósa András Pályázat, Nyíregyháza, 2005. I. kategória 1. díj Kórházunk 2006; 8: 6.

3. Egyéb közlemények

Erfán J, Olajos J, Bellyei Sz, Farkas R, Liposits G, Ésik O. The state of Hungarian radiotherapy. Rep Pract Oncol Radiother 2005; 10 (4): 209-216.

Ésik O, Koiss R, Kneffel P, Al-Farhat Y, Bellyei Sz, Farkas R, Szigeti A, Strasz A, Olajos J, Erfán J. Műtét előtti, kizárólagos üregi sugárkezelés méhnyak- és méhtrákos kórképekben: bizonyítékok és nemzetközi szakértői vélemények. Nőgyógyászati Onkológia 2005; 10: 168-172.

4. Egyéb előadások és poszterek

Bráz K, Kóródi L, Erfán J, Jenei P, Fülöp I, Olajos J. Fül-orr-gégészeti daganatok brachyterápiás kezelése osztályunkon. Magyar Sugárterápiás Társaság Kongresszusa, Kaposvár, 2005. okt. 13-15. Magyar Onkológia 2005; 49 (3): 260.

Nagy V, Vargáné Elischer É, Kóródiné Karászi K, Erfán J, Olajos J. Fej-nyak tájéki daganatos betegek lokalizálása osztályunkon. Magyar Sugárterápiás Társaság Kongresszusa, Kaposvár, 2005. okt. 13-15. Magyar Onkológia 2005; 49 (3): 272.

Szakács M, Tóth M, Vargáné Elischer É, Kóródiné Karászi K, Erfán J, Olajos J. Emlődaganatok szimulációja osztályunkon. Magyar Sugárterápiás Társaság Kongresszusa, Kaposvár, 2005. okt. 13-15. Magyar Onkológia 2005; 49 (3): 275.

Fülöp I, Olajos J, Jenei P, Bráz K, Erfán J, Füle E. Fej-nyaksebészeti daganatok brachyterápiás kezelése kórházunkban. Magyar Fül-Orr-Gégeorvosok Egyesületének Északkelet-Magyarországi Regionális Tudományos Ülése, Debrecen, 2005. nov. 11.

Fülöp I, Olajos J, Jenei P, Lengyel Cs. Gy, Erfán J, Füle E. Fej-nyak daganatok magas aktivitású intersticiális sugárkezelésével szerzett tapasztalataink. A Magyar Fül-Orr-Gégeorvosok Egyesülete 39. Nemzeti Kongresszusa, Debrecen, 2006. szept. 6-9.