

**ÚJ ELJÁRÁSOK AZ ORRGARATTUMOROK DIAGNOSZTIKÁJÁ-
BAN ÉS ELLÁTÁSÁBAN (IN SITU HIBRIDIZÁCIÓ, PET ÉS SU-
GÁRBIOLÓGIAI VIZSGÁLATOK)**

DR. OLAJOS JUDIT
Ph. D. értekezés

Témavezető: Prof. Dr. Ésik Olga

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

Programvezető: Prof. Dr. Gáspár Rezső

**Debrecen
2007**

TARTALOMJEGYZÉK	2
RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	3
1. BEVEZETÉS, IRODALMI ÁTTEKINTÉS	5
2. BETEGCSOPORT ÉS MÓDSZEREK	13
2. 1. <i>Betegcsoport</i>	13
2. 1. 1. Családi halmozódást mutató orrgarattumoros betegek	19
2. 1. 2. PET-vizsgálattal tanulmányozott betegek	20
2. 1. 3. Sugárbiológiai szempontból vizsgált radiogen Lhermitte-tünetes betegek	23
2. 1. 4. Kontroll betegek a PET-, és a sugárérzékenységi vizsgálatokhoz	24
2. 2. <i>Módszerek</i>	25
2. 2. 1. Szövettani vizsgálatok	25
2. 2. 2. PET-vizsgálatok	28
2. 2. 3. Sugárbiológiai vizsgálatok	29
3. EREDMÉNYEK	31
3. 1. <i>Az EBV kimutatása szövettani vizsgálatokkal</i>	31
3. 2. <i>PET-vizsgálatok</i>	34
3. 2. 1. A hagyományos diagnosztikai algoritmus kibővítése funkcionális metszetképalkotó eljárásokkal	34
3. 2. 2. A képfúzió jelentősége a 3D-besugárzás-tervezésében	42
3. 2. 3. A PET szerepe az onkoterápia hatékonyságának lemerésében	44
3. 3. <i>Sugárbiológiai vizsgálatok</i>	48
3. 3. 1. A Lhermitte-tünet PET-vizsgálata	48
3. 3. 2. Sugárérzékenységi vizsgálatok	50
4. MEGBESZÉLÉS	51
4. 1. <i>Az orrgarattumorok etiológiája. Az EBV fertőzés jelentősége</i>	51
4. 2. <i>A PET szerepe az orrgarattumorok kivizsgálásában és terápiájában</i>	53
4. 3. <i>Sugárbiológiai vizsgálatok</i>	67
5. ANGOL ÉS MAGYAR NYELVŰ ÖSSZEFOGLALÓ	72
6. IRODALOMJEGYZÉK, KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE	74
7. TÁRGYSZAVAK	92
8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	93

AZ ÉRTEKEZÉSBEN ELŐFORDULÓ RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AL	= after-loading
3D	= háromdimenziós
BED	= biológiai effektív dózis
BT	= brachyterápia
BUT	= butanol
cc.	= carcinoma
CR	= complete remission
CT	= computer tomography
CTV	= clinical target volume
CTC	= Common Toxicity Criteria
DM él	= daganatmentesen él
D-vel él	= daganatával él
+D	= daganata miatt halt meg
DNA-áz	= dezoxi-nukleotidáz
DNS	= dezoxiribonukleinsav
dNTP	= dezoxi-nukleotid-trifoszfát
dUTP	= dezoxi-uridin-trifoszfát
EBV	= Epstein-Barr vírus
EBV-LMP1	= Epstein-Barr vírus latens membran protein–1
EBER	= Epstein-Barr-Encoded-(Early)-RNA
EG	= early gen(s), ún. korai gének
EMG	= elektromiográfia
ENG	= elektroneuronográfia
5-FU	= 5-fluorouracil
FDG	= fluoro-deoxiglukóz
FITC	= fluorescein-isothyocianate
FISH	= fluoreszcencia in situ hibridizáció
FNYR	= fej-nyak régió
FNYT	= fej-nyak tumor
GTV	= gross target volume
HDR	= high dose rate
HE	= haematoxylin-eosin
HL	= Hodgkin-lymphoma

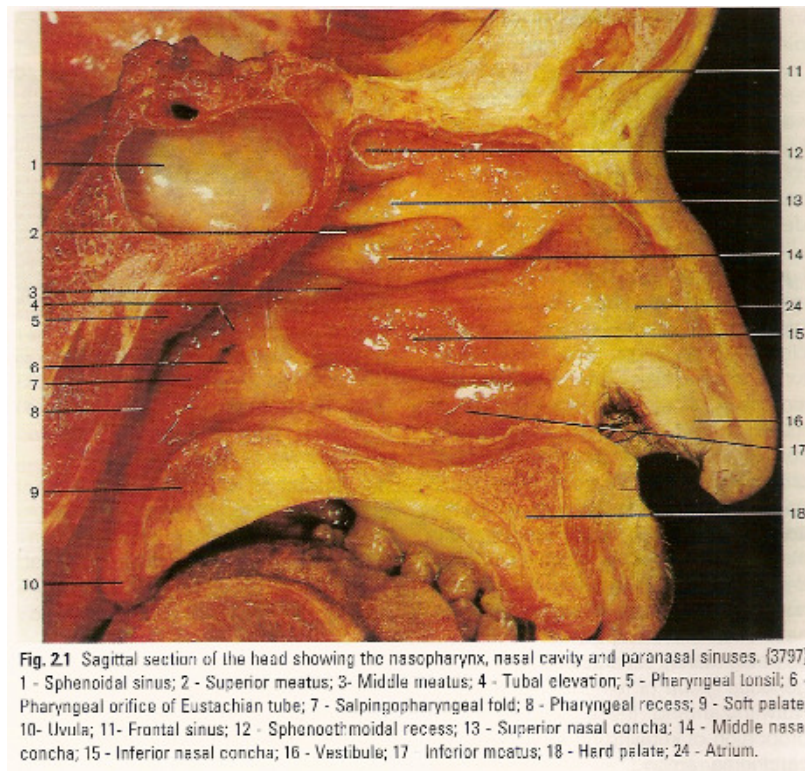
HLA	= humán leukocytá antigén
IgA	= immunglobulin A
IgG	= immunglobulin G
IHC	= immunhistochemia
ISH	= in situ hibridizáció
KA	= kontrasztanyag
LDH	= laktát-dehidrogenáz
LT	= Lhermitte-tünet
m.	= musculus
MET	= metionin
MLC	= multileaf collimator
MRI	= magnetic resonance imaging
mRNS	= messenger RNS
n.	= nervus, ideg
NHL	= non-Hodgkin lymphoma
nycs	= nyirokcsomó
NPC	= nasopharyngealis carcinoma
ORFIT	= radioterápiában használatos fixációs maszk
PET	= pozitronemissziós tomográfia
PTV	= planning target volume
RNS	= ribonukleinsav
RT	= radioterápia
SPECT	= single photon emission computer tomography
SUV	= standard uptake value
T	= Tesla
TNF	= tumornecrosis faktor, I-es típusú transmembrán glykoprotein, „halál-receptor”
UH	= ultrahang
vs.	= versus, szemben valamivel
WB	= whole body: teljes test, egész-test

1. BEVEZETÉS, IRODALMI ÁTTEKINTÉS

A korábbi nevezéktanokban szereplő epipharynx-tumor elnevezést mára felváltotta a nasopharyngealis carcinoma (NPC) kifejezés és mivel a nemzetközi szakirodalomban túlnyomóan ez szerepel, ezért az értekezésben a fenti kifejezéseket szinonimként fogom használni.

A nasopharyngealis carcinoma formáinak osztályozása körüli viták lassan csillapodnak. Az NPC jelölésére használt szinonim diagnózisok még ma is sokszor felbukkannak. A teljesség igénye nélkül, de az érthetőség kedvéért meg kell említenem a leggyakoribbakat: lymphoepithelioma, lymphoepithelioma-szerű carcinoma, lympho-epithelialis carcinoma, Regaud-típusú (fibrosus septumokkal feltagolt, fészkes szerkezetű, differenciálatlan laphámrák), illetve Schminke típusú (a daganatsejtek diffúze terjednek, intim kapcsolatban tömeges lymphoid elemmel) lymphoepithelioma, carcinoma transitiocellulare, carcinoma anaplasticum, differenciálatlan carcinoma lymphoid stromával, „vesicular nucleus cell carcinoma”, squamous cell carcinoma (WHO-1), nonkeratinizing carcinoma (WHO-2), undifferentiated carcinoma (WHO-3). Az NPC mellett számos, más histogenezisű, rosszindulatú daganat kiindulhat a nasopharyngealis régióból (5, 125, 139). Ezek lehetnek hám eredetűek, lymphogen-, neurogen- és mesenchymalis daganatok, származhatnak embryonalis csírokból. A nasopharynx az orrüregek mögötti keskeny, tubularis járatot jelöli (**1. ábra**), mely a sphenoidalis basisnál kezdődik és a lágyszájpad szintjében az oropharynxban folytatódik. Része a Waldeyer gyűrű lymphoid szövete, a nyálkahártyát jó részt respiratorikus jellegű, ciliált hám fedi, de jelentős mennyiségű laphám is fellelhető ezen a területen. A seromucinosus mirigyek száma kisebb, mint az orr nyálkahártyájában. A WHO 1978-as felosztása (132) 3 szöveti típust különített el. I. Laphámrák. II. El nem szarusodó rák. III. Differenciálatlan carcinoma. Az ezt követő beosztásban (WHO 1991. [133]) elhagyták a formák számozását (a „Type 2” és „Type 3” együtt szerepeltek, mint „non-keratinizing carcinoma”), bevezette a „lymphoepithelioma-szerű carcinoma” kategóriát, mint a differenciálatlan típus egyik morfológiai variánsát. A 2005-ben megjelent, legújabb WHO kötet szerzői hangsúlyozták (5), hogy a különböző altípusok („elszarusodó”-, és „el nem szarusodó” carcinoma, vagy „el nem szarusodó” vs. „differenciálatlan carcinoma”) között sokszor nincs éles határ. A legutolsó WHO kötet megőrzi az 1991-es kategóriákat, hozzáadva egy új entitást, a „basaloid laphámrákot”. Egyidejűleg az adenocarcinoma és a nyálmirigy eredetű rákok kikerültek ebből a felosztásból. A legújabb magyar nyelvű „Pathologia” (82) a fent említett 3 típust különíti el. Miután az értekezés alapjául retrospek-

tív elemzés szolgál, értelemszerűen nem volt lehetőségem a 2005-ös WHO beosztás kategóriáit alkalmazni.



1. ábra A nasopharyngealis régió normális anatómiai viszonyai¹

Az NPC három fő típusának feltételezhető kialakulási folyamatát a 2. ábra szemlélteti (5).

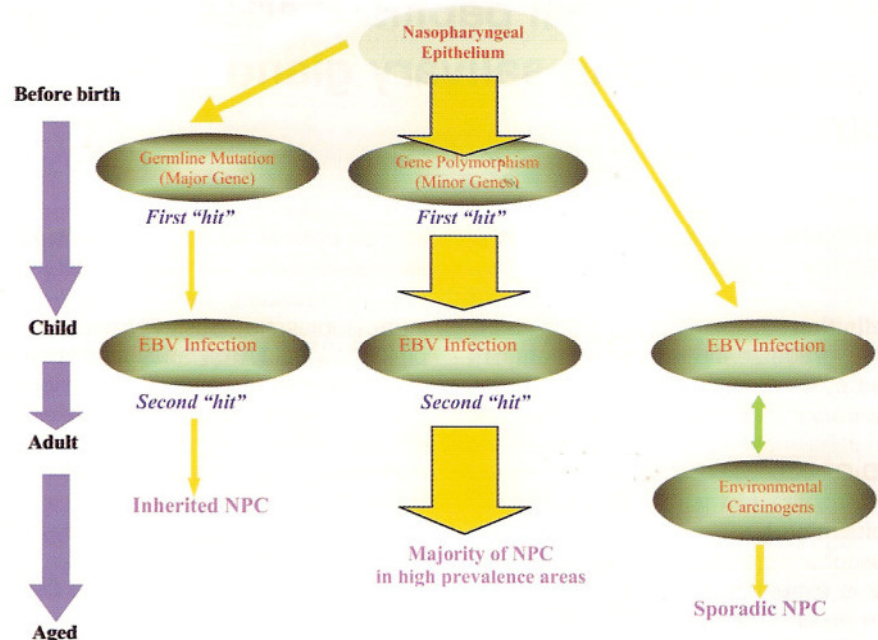
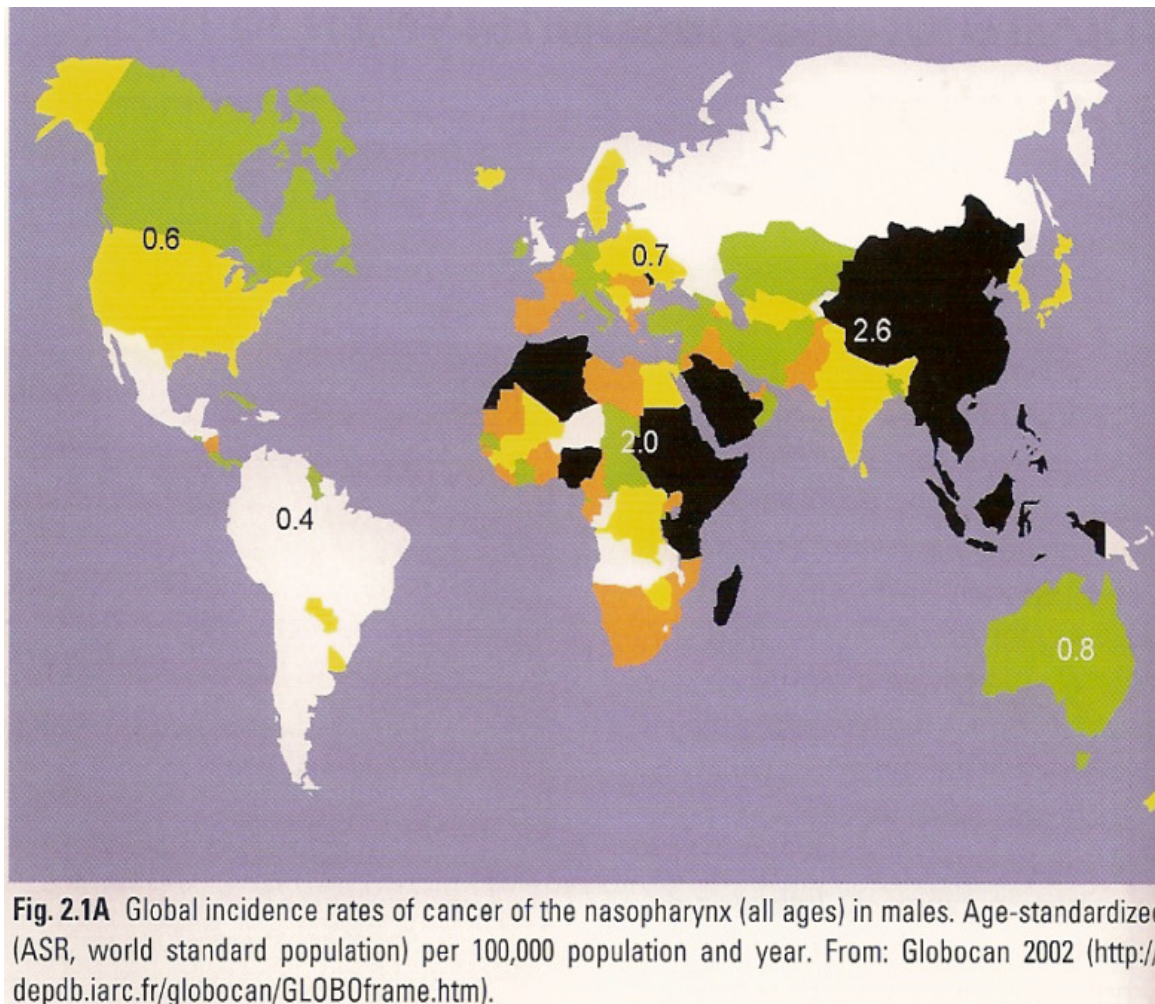


Fig. 2.22 A putative model for the development of the three forms of nasopharyngeal carcinoma.

2. ábra Az NPC három fő típusának feltételezhető kialakulási folyamata (5)

¹ Több ábrát a WHO 2005-ös kötetéből vettem (5), amihez az IARC Press kiadótól kértem engedélyt.

Az NPC-re vonatkozó legtöbb és legnagyobb esetszámmal foglalkozó közlemény jól körülírható népcsoportokra vonatkozik. Ezek magukba foglalják Hong Kong-ot, Kínát, ill. az ezekből az országokból az USA-ba kivándorolt és ott letelepedett ázsiai népességet. Ezekből a tanulmányokból megalapozottan lehet következtetni az NPC vizsgálatának alapvető szempontjaira, kórismézésének kritériumaira, a betegség klinikai lefolyására, valamint a lehetséges kezelési módokra.



3. ábra Az NPC geográfiai megoszlása. Az endémikusnak tekinthető területeket a fekete szín jelöli (WHO, 2005. [5])

A WHO szerint (5) 2000-ben 65000 új NPC fordult elő, illetve a nasopharyngealis carcinoma okozta halálozás ebben az évben elérte a 38000-et. Az incidencia általában alacsony (az összes rák cca. 0,6%-a), de az NPC Dél-kelet Ázsiában (Kína, Hong-Kong, Thaiföld, Vietnam) és Észak-Afrikában (Algéria, Marokkó), valamint a sarkvidéken (Canada, Alaska) endémikus (**3. ábra**). Kína déli tartományaiban, 100000 lakosban évente mintegy 20-50 új esetet ismernek fel (39). Hong Kongban 40 emberből egyben kialakul a betegség, mielőtt a lakosság eléri a 75 éves életkort (**4. ábra**) (5). A családi halmazódás a kínaiak között a leggyakoribb, míg más etnikai csoportokban ez nem jellemző (114).

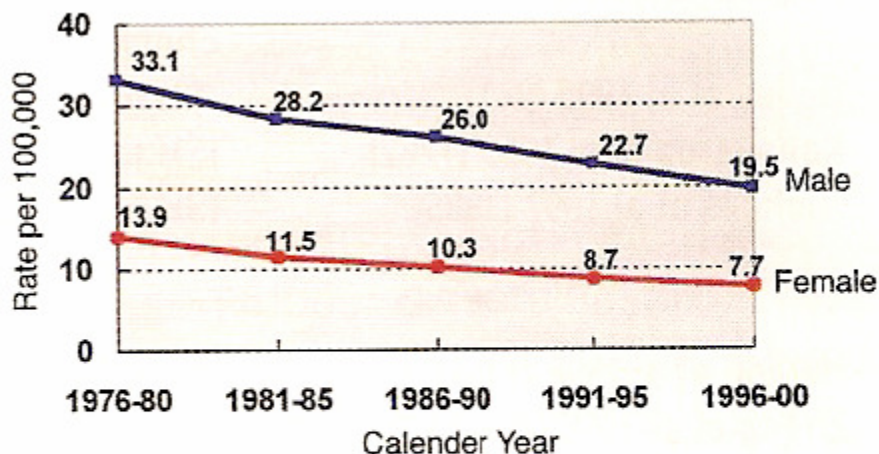


Fig. 2.3 Nasopharyngeal carcinoma in Hong Kong, 5-year trends in age-standardized incidence, 1976-2000.

4. ábra NPC incidencia Hong Kong-ban (5)

Az NPC előfordulása az USA-ban is relatíve magas: 0,8/100000 férfi-, ill. 0,3/100000 nő lakos. A WHO adatai szerint a magas rizikójú csoportokban az előfordulás gyakorisága 30 év után emelkedik, 40-60 éves korban tetőzik, utána csökken (5). Magyar szerzők szerint a betegség előfordulása bimodális, az incidencía egyik csúcsa a 15-25., a másik az 50-59. életévekre esik (77). Az USA-ban kórismézett betegek között a férfi-nő arány 2,4:1 (18).

Magyarországon az NPC nem endémikus, ezek a tumorok hazánkban nem gyakoriak. A Nemzeti Rákregiszterben 2002-ben 109, 2003-ban 114 új eset szerepel (78). Magyarországon 1,3 új megbetegedés fordul elő 100000 lakosra számítva, ami az összes új daganatos megbetegedés 0,2 %-át jelenti. Szabolcs-Szatmár-Bereg megyében évente átlagosan 5-6 új NPC-s beteg jelentkezik. Hazánkban a férfi-nő arány az USA-hoz hasonló (2-3:1).

A hazai alacsony incidencía magyarázza, hogy Magyarországon kevesen foglalkoztak az NPC klinikumával és kezelésével. A legnagyobb esetszámot tartalmazó tanulmány az Uzsoki utcai Kórház Onkoradiológiai Osztályáról származik (104). A 456 beteg kórtörténetét elemző feldolgozás mintegy 40 évnyi időszakot tekint át, így megbízható adatokkal szolgál a korábbi hazai kezelési gyakorlatról. Az esetek 18%-a WHO I-es típus-, 19,5 %-a WHO II. típus-, 41,8%-a WHO III. típus volt. Az Uzsoki utcai Kórház anyagában igen magas (18,8%-os) volt a NHL előfordulási aránya, ami lényegesen eltér az irodalomból is-

mert, mindössze néhány %-os értéktől (77). Ez minden bizonnyal azzal magyarázható, hogy sok esetben (tévesen) NHL-nek kórismézték a WHO III. típusú NPC-s eseteket, mivel a finomabb elkülönítésre alkalmas immunhisztokémiai (IHC) módszereket még nem alkalmazták. A betegek jelentős százalékát (68%) előrehaladott, IV. stádiumban ismerték fel. A tanulmány arra is rámutat, hogy a távol-keleti országokban, ahol a betegség endémikus és az orvosok számítanak előfordulására, a betegséget korábban észlelik. Az egyes betegcsoportokban, sugárkezelést követően, 42%-os 5 éves túlélést, 29%-ban 10 éves-, illetve 21%-os 15 éves túlélést sikerült biztosítani. A szerző szerint a betegség stádiuma, a nyaki nycs-k állapota és a primer tumor mérete határozta meg a túlélés idejét. A nemzetközi adatokhoz hasonlóan, a WHO III-as típus túlélése volt a legkedvezőbb (52%). Hasonló volt az eredmény a tévesen NHL-nek kórismézett esetekben is (48%), melyek nagy része valószínűleg III-as típusú NPC lehetett.

Lengyel és mtsai a kiújult NPC-s esetek reirradiációjáról számoltak be (89, 90). A „reirradiatio” viszonylag új keletű indikáció: az 1990-es évek előtt ezzel kapcsolatos közlések alig fordultak elő (1, 30, 48, 74, 86, 87, 112, 135, 145, 154).

Lengyel és mtsai (88) 1993.- 2000. között 21 beteget kezeltek. Ezek közül 2 fő tartozott a WHO I. típusba, 1 beteg a II. típusba és 18 egyént soroltak III-as típusba. A betegek kezelés előtti stádium-meghatározása azt jelezte, hogy daganatuk korlátozott kiterjedésű volt, távoli áttétek nem fordultak elő és mindössze 2 esetben észleltek N3-nak megfelelő nyacs érintettséget. Az orrgarati régiót első alkalommal 61 Gy medián (46, 5-70 Gy) sugárdózissal kezelték, egy esettől eltekintve (2,5 Gy/nap), konvencionális (2 Gy/nap) frakcionálással. Egy beteg ezt követően 20 Gy HDR-AL adjuváns boost-kezelést is kapott. A betegek (három kivételtől eltekintve) az első sugárkezelés során, 67 Gy-nél kisebb dózist kaptak. Ennek jelentős szerepe lehetett a későbbi lokális kiújulásokban.

Szövetileg is igazolt lokális recidíva átlag 30 hónappal (10-204 hónap) az első kezelés után jelent meg. Igen alapos „restaging” vizsgálatokkal igazolták a recidívák kis kiterjedését. Egyetlen betegnek sem volt távoli metastasisa, de regionális nyacs-áttéteket az esetek 48%-ában (10 fő) találtak. Az előzőleg besugárzott bőr és lágyrészek állapota nem utalt fokozott sugárérzékenységre, ami lehetővé tette az ismételt besugárzást (reirradiatio). Recidíva 11 esetben jelentkezett korai stádiumban (rT1-2 rN0), akik közül 7 beteg élt a követés végén. A 37 hónapos (medián érték; 12-72 hónapos intervallum) követési idő végén a túlélés 52% (11/21) volt. Az 5-éves daganat-specifikus túlélés 32%, a lokális progressziómentes túlélés 100%, a távoli áttéttektől mentes túlélés 38% volt.

Értekezésem, a fentiekben taglalt megfigyeléseket követő időszakban, a hazai, NPC-re vonatkozó etiológiai, képalkotó diagnosztikai és sugárbiológiai kérdésekkel foglalkozik. Ezek részletezését megelőzően szükséges néhány általános adat áttekintése.

Ma már elfogadott, hogy az NPC kialakulásában az Epstein-Barr-vírus (EBV) – fertőzés (**1. táblázat**) és genetikai preadapozíció (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 (18, 19, 99, 134).

1. táblázat Az NPC és az EBV fertőzés közötti összefüggés (5)

Report	Technique of EBV demonstration	EBV positive rate
Niedobitek et al 1991 {1892}	ISH for EBV DNA	Germany 0/7 China 0/1
Dickens et al 1992 {599}	DNA slot-blot hybridization	Hong Kong 5/8
Chen et al 1993 {405}	ISH for EBV DNA	Taiwan 5/9
Hording et al 1993 {1124, 1125}	PCR for EBV DNA	Denmark 2/15
Della Torre et al 1994 {980}	PCR for EBV DNA	Italy 2/9
Pathmanathan et al 1995 {1988}	ISH for EBER, immunohistochemistry for LMP-1	Malaysia (Chinese patients) 31/31
Guiley et al 1995 (951)	ISH for EBER	USA 0/3
Kanavaros et al 1995 {1262}	ISH for EBER	Greece 0/13
Nicholls et al 1997 {1885}	ISH for EBER	Hong Kong 22/22 Chengdu, China 7/10 Birmingham, UK 3/7
Havang et al 1998 {1157}	ISH for EBER	Taiwan 1/1
Zheng et al 1998 {2894}	ISH for EBER, IHC*	Southern China 10/10
Inoue et al 2002 {1175}	ISH for EBER	Japan 4/4
ISH = in-situ hybridization; PCR = polymerase chain reaction; EBV = Epstein-Barr virus EBER = EBV-encoded early RNA, LMP-1 = latent membrane protein-1 * Immunohistochemistry {IHC} for early antigen-diffuse and 350/220 kd membrane glycoprotein of EBV		

Table 2.01. Reported EBV association in nasopharyngeal squamous cell carcinoms²

A betegség prognózisát és a terápia megválasztását a kór – kezelés előtti – kiterjedtsége (stádium, „stage”) döntően befolyásolja. Ezért nagyon fontosak a kezdeti „staging”- (helyes magyar kifejezés nem honosodott meg) vizsgálatok, melyek pontosan rögzítik a betegség anatómiai kiterjedését az onkoterápia megkezdése előtt. A hagyományos staging-vizsgálatokhoz képest jelentős előrelépést jelentett a pozitron-emissziós 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 diffe-

² A táblázatban szereplő hivatkozások a WHO 2005-ben megjelent kötetében (5) megtalálhatóak.

renciálására. A PET-technika napi klinikai alkalmazásának jelentősége a CT és az MRI elterjedéséhez hasonlítható.

Az NPC biológiai-, onkológiai sajátosságai magyarázzák, hogy elsődleges kezelésében a sugár-, és kemoterápiának egyaránt szerepe van (46, 129). Kiegészítő kezelésként a sebészi ellátás is szóba jöhet. Az NPC kezelésében hosszú ideig elsődleges szerepe volt a külsőleg vagy kombináltan (külső és brachyterápiás) adott sugárterápiának. Az I-II. stádiumban, kizárólag sugárkezeléssel, akár 100%-os teljes túlélés és 97%-os betegségmentes túlélés érhető el. A lokálisan és regionálisan előrehaladott III. stádiumú esetek későbbi kórlefolyásában a helyi kiújulások-, ill. a távoli áttétek megjelenési aránya igen magas, ezért az egyidejű radiokemoterápiától várható a legjobb eredmény. IV. stádiumban a neoadjuváns kemoterápia és az azt követő sugárkezelés biztosítja a leghosszabb túlélést, de ilyenkor a beteg már csak kivételesen gyógyítható meg. A daganat típusosan igen agresszív, gyakorta involválja a szomszédos régiókat, ahogy ez a WHO táblázatából (2. táblázat) kitűnik:

2. táblázat (WHO, 2005 [5])

Structures involved	Frequency
Adjacent soft tissues	
Nasal cavity	87%
Oropharyngeal wall, soft palate	21%
Parapharyngeal space, carotid space	68%
Pterygoid muscle (medial, lateral)	48%
Prevertebral muscle	19%
Bony erosion / paranasal sinus	
Nasal septum	3%
Pterygoid plate(s), pterygo-maxillary fissure, pterygo-palatine fossa	27%
Maxillary antrum	4%
Ethmoid sinus	6%
Sphenoid sinus, sphenoid bone, foramina lacerum, ovale, rotundum	38%
Clivus	41%
Petrous bone, petro-occipital fissure	19%
Jugular foramen, hypoglossal canal	4%
Pituitary fossa / gland	3%
Extensive / intracranial extension	
Cavernous sinus	16%
Cerebrum, meninges, cisterns	4%
Infratemporal fossa	9%
Orbit, orbital fissure(s)	4%
Hypopharynx	2%

A betegség átlagos, az I-IV. stádiumokat magában foglaló 5-éves daganatspecifikus túlélési valószínűsége 40%. A kedvezőtlen túlélési eredményeket a kezdeti tünetszegénység, a korai lymphogen és haematogen disseminatio, valamint a jelenleg még nem megfelelő kezelési lehetőségek magyarázzák.

A rosszindulatú daganatos megbetegedések gyakoriságának növekedése, ill. a hatékonyabb gyógy módok megjelenése eredményezik, hogy egyre több tumoros beteg él hosszabb ideig. A betegek túlélését az adequat kezelés, 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 sugárkárosodások, ill. ezek elkerülésének lehetőségei egyre nagyobb jelentőséget kapnak.

A sugárterápia legrettegettebb szövődményei a normális szövetek késői sugárkárosodásai. Utóbbiak a sugárzásra különösen érzékeny, ún. *kritikus* (esékeny, *vulnerabilis*) *sejtek* károsodása miatt alakulnak ki és 6 hónaptól akár 10 éven túli latencia-idővel manifesztálódnak. A kritikus sejtek egy része speciális szervműködést végző parenchymasejt. A *sui generis* érzettséggel rendelkező (vascularizált) szövetekben további kritikus sejteknek számítanak az endothelsejtek és a fibroblastok. A fibroblastok sugárbiológiai vizsgálatára alapozottan, technikailag viszonylag egyszerűen nyerhetők olyan adatok, melyek segítségével a sugárkezelés tervezésekor a normális szövetek számára az elfogadható rizikófaktorok megválaszthatók.

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

Vizsgálataim **célkitűzései** a következők voltak:

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

2. BETEGCSOPORT ÉS MÓDSZEREK

2. 1. Betegcsoport

A Jósa András Megyei Kórház (Nyíregyháza) Onkoradiológiai Osztályán 1992. óta kezelnek orrgarattumoros betegeket. 1996. január és 2005. május között osztályunkra NPC diagnózissal 49 beteg került felvételre. A férfi:nő arány 39:10, a betegek átlagéletkora: 47 év (19-76 év) volt. Az említett (*vide supra*) hármas csoportosítás szerint (5, 82, 133) elkülönített szövettani formák a következőképpen oszlottak meg: rosszul diff. cc. (WHO III. típus): 33 fő, el nem szarusodó laphám cc. (WHO II. típus): 11 fő, elszarusodó laphám cc. (WHO I. típus): 5 fő.

A TNM szerinti megoszlást a **3. táblázat** szemlélteti. Eszerint I. stádiumba 2 fő, II. stádiumba 2 fő, III. stádiumba 12 fő, míg IV. stádiumba 33 fő volt besorolható.

3. táblázat NPC-s betegeink TNM szerinti megoszlása

T1N0M0: St. I	2
T2N0M0: St. II	2
T1N1M0: St. III	3
T2N1M0: St. III	5
T3N0M0: St. III	1
T3N1M0: St. III	3
T1N2M0: St. IV	1
T2N2M0: St. IV	6
T2N3M0: St. IV	4
T2N3M1: St. IV	1
T3N3M0: St. IV	1
T3N2M1: St. IV	1
T4N3M0: St. IV	16
T4N1M0: St. IV	1
T4N3M1: St. IV	2

Az előzőekből látható, hogy a betegség férfiakban 4x gyakrabban jelentkezett. A korcsoport szerinti megoszlás bimodális volt. A betegek 91%-a már előrehaladott (III-IV.) stádiumban, igen későn jelentkezett. A Távol-Kelethez képest nálunk a WHO I-II-es típus nagyobb arányban (32%) fordult elő.

Az **anamnézisben** a szokásos adatokon kívül figyelembe vettük az NPC kialakulásáért ismertén felelőssé tehető tényezőket is. Ide tartoznak: a dohányzási szokások; az alkoholfogyasztás; a táplálkozási szokások: erős fűszerezés, forró ételek, italok [a fokozott sóterhelés szerepe állatkísérletekben is bizonyított (66), de nálunk nem játszik szerepet]; a környezeti tényezőket (167): vegyi anyagok (nitrosoaminok, formalin), szerves és szervetlen porok, fémek (puhafapor, nikkel) a levegőben; a családban előforduló orrgarattumoros megbetegedések; a kórkép diagnózisa előtt lezajlott légúti fertőzés(ek); kezelt vagy kezeletlen fül-orr-gégészeti kórképek. A leggyakoribb klinikai tüneteket a **4. táblázat** (5) foglalja össze:

4. táblázat A leggyakoribb, korai, klinikai tünetek (5)

Presenting features	Frequency
Symptoms	
Neck mass	42%
Nasal {post nasal drip, discharge, bleeding, obstruction}	46%
Aural {tinnitus, discharge, ear ache, deafness}	42%
Headache	16%
Ophthalmic {double vision, squeeze, blindness}	6%
Facial numbness	5%
Speech / swallowing problem	2%
Weight loss	4%
Physical signs	
Enlarged neck node(s)	12%
Bilateral neck nodes	35%
Neck nodes extending to supraclavicular fossa	12%
Cranial nerve palsy	10%
Deafness	3%
Dermatomyositis	1%

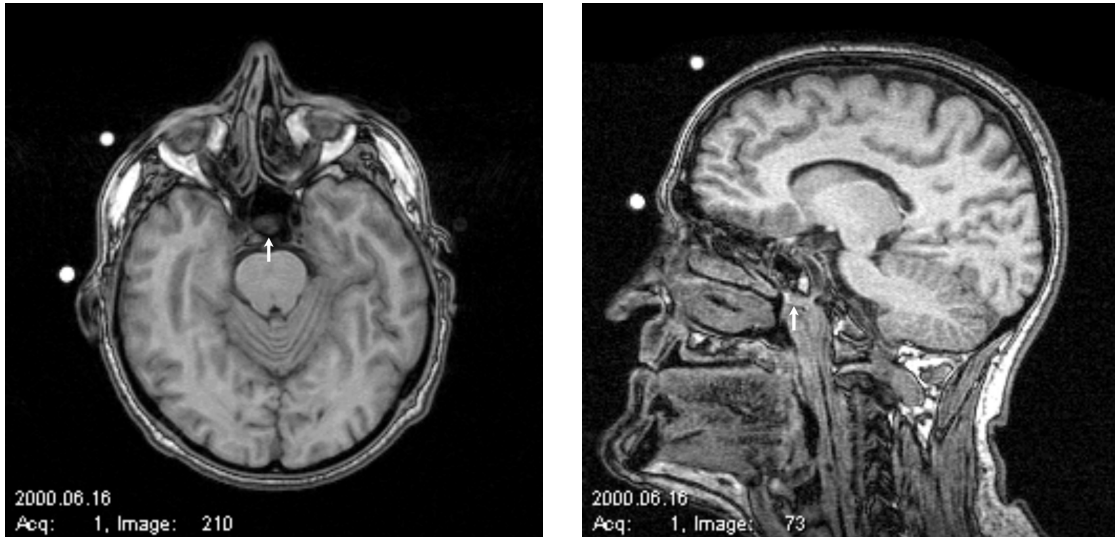
Table 2.02. Common presenting symptoms and signs of nasopharyngeal carcinoma. Data from 722 consecutive patients treated at the Pamela Youde Nethersole Eastern Hospital, Hong Kong, during 1994 to 2001.

A diagnózist **szövetteni és/vagy citológiai vizsgálat** biztosította. A mintavétel általános érzéstelenítésben történt fix vagy flexibilis endoscoppal. Az orrgarat hisztológiai, illetve a megnagyobbodott nyaki nycs-ók aspirációs citológiai vizsgálata minden esetben kötelező volt, az onkoterápiás kezelést csak bizonyítottan pozitív szövetteni/citológiai lelet birtokában kezdtük el.

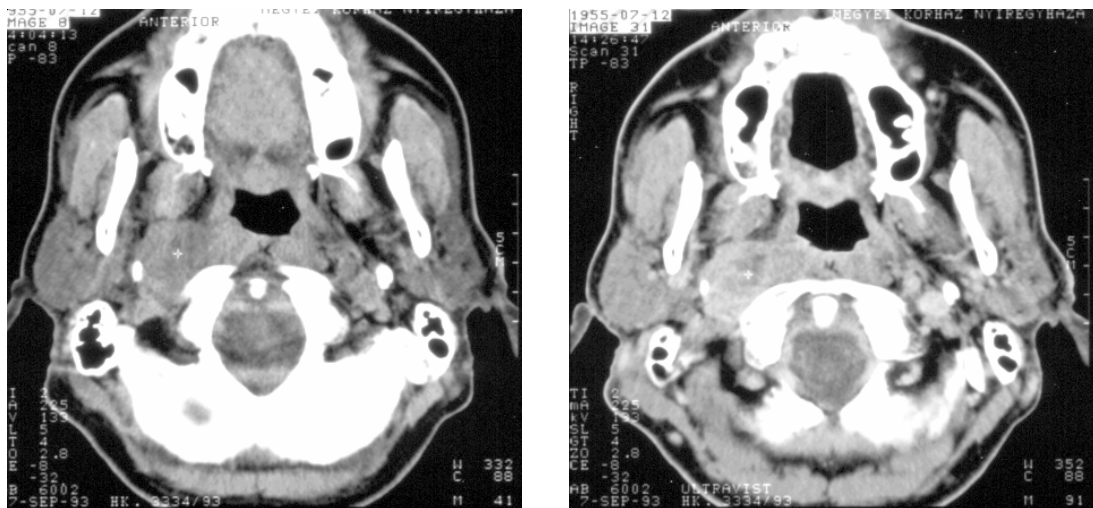
Az **anatómiai képalkotó eljárások** (CT/MRI) alkalmazása a daganat stádiumának megítélésében alapvető jelentőségű (**5. és 6. ábra**). Ezek a módszerek kiemelkedően fontosnak bizonyultak a kezelés megválasztásában és a terápiás válasz lemerésében egyaránt. Segítették a korai recidívák kórismézését és az esetlegesen létrejövő radiogen mellékhatások feltérképezését.

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 nyacs-szerkezetet (pl. centrális necrosis), valamint a daganatos lágyszövet-infiltrációt.

A CT-vizsgálatok alkalmasabbnak bizonyultak a csontos képletek közelében létrejövő patológiás elváltozások differenciálására. Ez az észlelésünk összhangban van az irodalmi adatokkal (23, 24, 34, 49).



5. ábra
T1-es stádiumú NPC MRI képe axialis és sagittalis átmetszetben



6. ábra
III. stádiumú NPC natív és kontrasztanyagos CT képe axialis átmetszetben

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

A regionális nycs-csoportok állapotának megítélésére **nyaki UH-vizsgálatot** végeztünk, Color-Doppler üzemmódban vascularizációjukat elemeztük. Ehhez nagyfrekvenciás transducerrel ellátott berendezés (ACUSON XP) állt rendelkezésünkre.

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

Az életképes daganatszövet felismerése céljából jelenleg a **PET-vizsgálat** a legérzékenyebb módszer (35, 152). Az FDG-PET-vizsgálatok GE 4096 PLUS egésztest kamerával (General Electric, Uppsala, Svédország) készültek.

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

Klinikai **laboratóriumi vizsgálatok** előre meghatározott szempontok alapján készültek: kvalitatív- és kvantitatív vérkép, májfunkciós vizsgálatok, virológiai és immunológiai tesztek. A lokálisan-regionálisan kiterjedt (előrehaladott stádiumú) orrgarat tumoros betegekben az LDH-szint folyamatos monitorizálása bizonyult hasznosnak, ún. távoli áttétek jelzése [LDH> 410 U/L] (21).

A **központi idegrendszer** esetleges károsodásának felismerésében segített az agyidegek (I-XII.) és a cervicalis sympathicus rendszer vizsgálata. Ezt **audiológiai vizsgálattal** a halláscsökkenés mértékének megállapítására és a **hypophysis serum hormonszintek** (LH, FSH, TSH, thyroxin, prolactin) meghatározásával egészítettük ki.

A kezelt betegek követése során a következő vizsgálatokat végeztük:

A **fizikális és tükrövizsgálatokat** az 1. évben *kéthavonként*, a 2. évben *három havonként*, a 3.-, 4.- és 5. években *félévente* ismételtük.

„Restaging” (képalkotó) vizsgálatok időrendje: A besugárzás utáni 5 évben 6 havonta UH ellenőrzésre (nyak)-, nyaki és mediastinalis CT-, MRI kontrollra került sor. A máj UH vizsgálatát és a csontscan-t évente ismételtük. Az FDG-PET-vizsgálatokat (egész test = WB [whole body]) a kezdeti TNM-statusz meghatározásához, illetve a kemoterápia

befejeztével, a besugárzás előtt tartottuk indokoltnak csakúgy, mint besugárzás után bizonytalan CT/MRI leletek kapcsán.

Audiológiai vizsgálatot 6 havonta végeztünk, a hormonszintek ellenőrzése a besugárzás után félévente történt (**laboratóriumi és egyéb, kiegészítő vizsgálatok**). Az EBV viralis capsid antigen elleni IgA-antitestek és a korai antigének (EG) elleni IgG-antitestek követése prognosztikai szempontból volt indokolt. Utóbbiak szintjének a kórisme felállítást követő első éven belüli emelkedése rendszerint kedvezőtlen prognózisra utalt.

Ismételt aspirációs citológiai és szövettani vizsgálatra regionális nyaki áttét megjelenésekor és/vagy lokális recidíva gyanújakor volt szükség.

A képalkotó vizsgálatok eredményét a következő szempontok alapján értékeltük.

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

Ismert, hogy az NPC „notóriusan” agresszív, amit gyors és kiterjedt lokális-regionális terjedése, a korai lymphogen invasio és az aránytalanul magas haematogén szóródási gyakoriság jelez. Első jelentkezéskor a betegek mintegy 20%-ában MR-el sem található daganatos nyacs, de közel 50%-ukban retropharyngealisan nyacs-áttét igazolható. A leggyakrabban tapintható, kóros nyacs a jugulo-digastricus határon detektálható. A hátsó cervicalis nyacs-lánc NPC-ben sokkal gyakrabban érintett, mint más, ebben az anatómiai régióban előforduló rákokban.

A fentiek miatt PET-el és CT-vel/MR-el vizsgáltuk a nyak centrális, jobb- és bal oldali-, a kétoldali supraclavicularis, az axillaris-, mediastinalis-, hilaris és abdominalis nyirokrégiókat követve 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 megvártunk, hogy az első kezelés befejezésétől számítva legalább 90 nap elteljen. Így elkerülhettük a terápia következtében megváltozott regionális anyagcsere-változások zavaró hatásait. 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-k vascularizációja is elemezhető. Az áttétet tartalmazó nyacs-k korai felismerésében nagy segítséget ad, hogy a fokozott sejtproliferáció (úm. tumornövekedés) miatt emelkedik a lokális tápanyag- és oxigén-szükséglet, amit ér-újdonképződés, *neovascularisatio* biztosít. Az újdonképzett erek falszerkezete és ennek következtében vasomotoros reaktivitásuk kóros. Ismert, hogy ennek a patológiás érrendszernek alacsony a perifériás („haemodinamikai”) ellenállása. Color-Doppler vizsgálattal, normális erekben „*felvillanó színfolt*”-ot láttunk, mivel a perifériás ellenállás magas volt. Az újdonképzett erekben (az alacsony perifériás ellenállás miatt) *csekély pulzációval jellemezhető színfoltot* észleltünk, mely csaknem pathognomicus-nak tekinthető.

Kezelési terv a részletes betegvizsgálat (fizikális, radiológiai, laboratóriumi, szövettani) után készült. A kezelési lehetőségek között, 1996-ig, a sugárterápiás eljárások domináltak. Ezt követően megjelentek a kemoterápiás eljárások is, elterjedt a kombinált kezelés.

A folyamat kiterjedtségétől, az életkortól, ill. az általános állapottól függően általában irradiatot és platina-bázisú kemoterápiát alkalmaztunk.

Az 1996. után alkalmazott kemoterápiás sémák:

CEP-séma: 100 mg/m² ciszplatin 1. nap, 70 mg/m² epirubicin 1-5. nap, 15 mg/m² bleocyna 1. nap, 3 hetente és sugárkezelés (118).

EPI-CDDP séma: 50 mg/m² ciszplatin 1. nap, 75 mg/m² epirubicin 1-2. nap (25).

Carboplatin-5-FU séma: 100 mg/m² carboplatin, 1000 mg/m² 5-FU (146).

Konkurrens radiokemoterápia: amelynek során 40 mg/m² ciszplatinnal kezdtünk hetente egyszer az első sugárkezelési naptól számítva. A sugárkezelés befejezése után még 3 adjuváns kemoterápiás kezelést adtunk 4 hetente: 80 mg/m² ciszplatin 1. nap, 1000 mg/m² 5-FU 1-4. nap [Head and Neck Intergroup Trial] (45).

Az orrgarat külső sugárkezelésének technikai leírása:

A primer tumor kiterjedésétől függően a külső sugárkezelés alap dózisa 60-70 Gy között mozog, ami mellé mindig kell AL-kezelést adni. A tumoros nyaki nyirokregiók sugárkezelése 65-70 Gy között javasolt. N0-statusban, a daganat jelentős regionális áttétképző hajlama miatt, a szerzők többsége 50 Gy dózist ajánl a nyak profilaktikus sugárkezelésére (155).

Külső sugárkezeléseket SIEMENS lineáris gyorsítóval, előzetes szimulálást követően végeztünk. A választott fotonenergia 6 MV, az elektronenergia 9 MeV volt. Naponta 1,8 -2 Gy-t adtunk, standard, általános oldalsó mezőkben. 40 Gy dosis adása után a gerincvelőt kizártuk a mezőkből, melyek hátsó részét 9 MeV energiájú elektronokkal sugaraztuk. A kezelés alatt mindig figyelembe vettük a regionális, szomszédos, „kritikus szervek” sugár-

toleranciáját (dózislimit). A gerincvelő 45 Gy-t; a chiasma opticum 55 Gy-t „tolerál”. A külső sugárkezelés median dózisa 66 Gy (60-72 Gy) volt. A Lhermitte-tünet pozitív, nasopharyngealis rákos beteg 60 Gy, a nasopharyngealis Hodgkin-kóros beteg 41,8 Gy összdózisú, külső sugárkezelésben részesült.

A betegcsoportok ismertetése a célkitűzéseknek megfelelő bontásban

2. 1. 1. Családi halmozódást mutató orrgarattumoros betegek (1. és 2. eset; 5. táblázat)

Egy esetben észleltünk familiárisan jelentkező (anya és fia) NPC-t. Mindketten ugyanabban a magyar faluban születettek és éltek. Anamnézisükből krónikus fül-orr-gégészeti megbetegedés emelhető ki. Ún. „*extrinsic*” (külső; *vide supra*) rizikó faktorok (dietetikus-, dohányzás, alkohol, volatilis mérgek, fémek, gázok, porok, stb.) egyikőjük kórelőzményében sem szerepeltek. Az NPC kórismézése előtt mindketten, azonos időben, súlyos, felső légúti megbetegedésen (sinobronchitis) estek át. A családon belül más típusú daganatos megbetegedés nem fordult elő.

Az 57 éves nőbeteg néhány hónappal korábban kezdődő orrdugulással, fülfájdalommal, fülkürtgyulladásal és halláscsökkenéssel jelentkezett. A kórisme felállításához elengedhetetlennek ítélt biopszia feldolgozása WHO III. típusú NPC-t igazolt, nyaki nycs megnagyobbodás és agyidegtünetek nélkül. CT-vizsgálat derített fényt a fossa pterygoidealisa érintettségére (cT2a cN0 cM0, IIA std). A beteg orrgaratjára és felső nyaki nyirokrégiójára 60 Gy telecobalt sugarat kapott, opponáló oldalsó mezőkből. Az alsó nyaki régiók, és a supraclavicularis területek 50 Gy dózisú besugárzást kaptak antero-posterior irányból. A beteg a kezelés végére teljes remisszióba (*complete remission*, **CR**) került, 14 év óta tumormentes.

Az előzőekben bemutatott beteg 36 éves fia először 1 évvel édesanyja után, a jobb oldali submandibularis régióban elhelyezkedő fájdalommentes duzzanat miatt fordult orvoshoz. A fizikális vizsgálat már megnagyobbodott, jobb oldali nyaki nycs-kat igazolt, amit UH-vizsgálat is megerősített. A diagnózis felállításakor a biopsziával igazolt daganat már III. stádiumúnak bizonyult (cT2a cN2 cM0). Ennek megfelelően telecobalt irradiációban részesült (orrgarat-felső nyaki nycs-lánc: 66 Gy, alsó nyaki nyirokrégió: 60 Gy), ami teljes remissziót (CR) eredményezett. Két évvel később a folyamat kiújult. CT- és MRI-vizsgálatokkal a koponyaalapra ráterjedő, jobb oldali nyaki nycs-áttétellel járó lokális recidívát kórisméztek. Jobb oldali radikális nyaki dissectio és sugárkezelés következett (40 Gy a nyak jobb oldalára), melyet két ciklus kemoterápia (vinblastin, cisplatin, bleomycin,

mitomycin-C) követett. Mellékhatásként Grade 3 leucopenia és mucositis alakult ki. Néhány hónap múlva a beteg a daganat propagációját alátámasztó tünetekkel halt meg.

5. táblázat A familiáris NPC-s betegek (anya és fia) legfontosabb klinikai adatai

No	Szövettan	Kezdeti stádium	Életkor az NPC kórismézésekor	Kezelés	Status a követés végén
1	WHO III	St. IIA	57 év	irradiatio	DM él
2	WHO III	St. III	36 év	irradiatio + radikális nyaki dissectio + reirrad. + kemoterápia	+D

2. 1. 2. PET-vizsgálattal tanulmányozott betegek

A PET-vizsgálatok indikációs körét a **6. táblázat** tartalmazza.

6. táblázat PET-vizsgálatok indikációs köre

Indikáció	Betegszám
Primer diagnosztika	4
Staging/restaging	11
Terápiás hatás követése	9
Radiogen mellékhatások kórismézése, lefolyásuk követése	2
Kontroll beteg a PET-vizsgálatokhoz	1

Többszöri eredménytelen próbaexcísió után végzett PET-vizsgálatok (3-6. eset)

Négy esetben (1 férfi: 3 nő, átlagéletkor: 46 év) az orrgarat tükrözéses vizsgálata vetette fel malignus folyamat gyanúját, amit nyaki lymphadenomegalia kísért. A hagyományos diagnosztikai módszerekkel nem sikerült a gyanút igazolni. A többször eredménytelen próbaexcísió, majd negatív citológiai eredménnyel járó aspiratiós mintavétel miatt indikáltunk PET-vizsgálatot (**7. táblázat**).

7. táblázat Többszöri eredménytelen próbaexcíció után PET-tel vizsgált betegek legfontosabb klinikai adatai

No.	Életkor a PET-vizsgálat idején	A követés során felállított diagnózisok
3	44 év	panaszok oka: korábbi műtét (nyaki dissectio)
4	36 év	Toxoplasmosis
5	57 év	Haemangioma
6	36 év	Gyulladás

Staging céljából végzett PET-vizsgálatok (7-17. beteg) (8. táblázat)

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

8. táblázat A PET-tel vizsgált NPC-s betegek legfontosabb klinikai adatai

No.	Szövettan	Kezdeti stádium	Életkor a diagnózis felállításakor	Kezelés	Status a követés végén
7	WHO III	T1N0M0 (St.I)	35 év	indukciós kemothr.+ irradi.	DM él
8	WHO III	T2N0M0 (St.II)	19 év	kemothr.+irrad.	DM él
9	WHO III	T1N1M0 (St.III)	53 év	kemothr.+irrad.	DM él
10	WHO III	T1N2M0 (St.IV)	31 év	kemothr.+irrad.	DM él
11	WHO I	T2N3M1 (St.IV)	60 év	kemothr.+irrad.	+D
12	WHO III	T2N2M0 (St.IV)	41 év	kemothr.+irrad.	D-vel él
13	WHO II	T4N3M0 (St.IV)	55 év	kemothr.+irrad.	D-vel él
14	WHO II	T3N2M0 (St.IV)	41 év	kemothr.+irrad.	+D
15	WHO III	T2N2M0 (St.IV)	24 év	kemothr.+irrad.	DM él
16	WHO III	lokális рецидивa	52 év	reirrad.	DM él
17	WHO III	lokális рецидивa	47 év	reirrad.	DM él

2. 1. 3. Sugárkezelés után jelentkező Lhermitte-tünet (18-19. beteg; 9. táblázat)

18. eset: NPC + radiogen Lhermitte-tünet

A 41 éves férfiben, 1976-ban, T2 N2b M0 stádiumú NPC-t diagnosztizáltak, amire 60 Gy telecobalt-kezelést kapott. A sugárkezelés befejezése után 2 hónappal a C3-Th1 gerincszakasz károsodására visszavezethető Lhermitte-tünet (LT) jelentkezett: a C8 segment alatt kifejezett érzészavar és mindkét karon többnyire distalis típusú paresis jelentkezett (A *Common Toxicity Criteria* [CTC] 2.0 verziójában (14) megfogalmazottak alapján „Grade 3” súlyosságú toxicitás). Az elektromiográfia (EMG) perifériás neurológiai laesio mellett szólt. Gyors javulás következett be, 6 hónap múlva a motoros zavarok eltűntek, a sensoros tünetek javultak, de a „LT” megmaradt. Huszonöt év elteltével mérsékelt LT-t és kisfokú sensoros (kézfekben és a lábfejekben paresthesia) és motoros (mindkét oldalon csökkent biceps és radialis reflexek) zavart (Grade 2 toxicitás) lehetett észlelni. Elektroneuronográfiával (ENG) a jobb oldali n. peroneusban kis mértékben csökkent motoros vezetési sebességet (42 m/s), valamint a jobb (40,6 m/s) és a bal (36,4 m/s) n. ulnarisban hasonló mértékben csökkent sensoros vezetési sebességet mértek. A többi perifériás idegben mért vezetési sebesség, a centrális sensomotoros vezetés és az EMG normális volt.

19. eset: Nasopharyngealis Hodgkin-kór + radiogen Lhermitte tünet

A 43 éves nőbeteg 1995-ben IA stádiumú extranodalis, nasopharyngealis Hodgkin-kór miatt 41,8 Gy telecobalt sugárzással kezelték. Az újraértékelt szövettani leletben megerősítették a Hodgkin-kór diagnózisát. A beteg 2000-ig tünetmentes volt. Ekkor jelentkezett a Grade 2 súlyosságú Lhermitte-tünet. A myelon károsodására sem sensoros, sem motoros zavar nem utalt, bár az EMG perifériás neurogen laesiot igazolt. 7 évvel a sugárkezelés után a beteg tünetei jelentősen csökkentek: az LT súlyossága Grade 1 toxicitásnak felelt meg. Az EMG és az ENG is normalizálódott, LT-tel szövődő más betegsége nem volt.

9. táblázat A Lhermitte-tünettől szenvedő betegek sugárkezelésére vonatkozó adatok

	18. eset	19. eset
Cervicalis myelonra adott összes/frakció dózis (Gy)	48,3/2,3	46,2/2-2,2
BED** a cervicalis gerincszakaszon (Gy ₂)	103,8	94,8
Orrgarat összes/frakció dózis (Gy)	60/2	41,8/1,8-2
C2-3 gerincszakasz összes/frakció dózis (Gy)	69/2,3	41,8/1,8-2
Kezdeti neurológiai toxicitás***	Grade 3	Grade 2
Neurológiai toxicitás a követés végén	Grade 2	Grade 1
Követés hossza (év)	26	7

*Az 1. esetben a sugárkezelést két laterális opponáló mezőből 40 Gy dózissal az orrgarat középvonalára dozíroztuk. Ezt követően az orrgarat, és a felső nyaki nyirokrégió sugárkezelése opponáló szűkített oldalsó mezőkből történt. A középső-alsó nyaki nyirokrégió besugárzása az előbbi mezőkhöz illesztett elülső-hátsó nyaki mezőkből történt középvonal-takarással. A besugárzási technikából és a fej-nyak régió változó vastagságából adódóan eltérő sugár-dózist kapott a cervicalis nyaki gerincszakasz, az orrgarati régió és a felső cervicalis csigolyatestek.

**Biológiai effektív dózis: $(BED = nd[1 + d/\alpha/\beta])$, hol az n a frakciók száma, d az egyszeri frakciódózis. Az α/β értéket (ez szerepel az alsó indexben) a nyaki gerincvelő fehérállományára jellemző 2 Gy-ben határoztuk meg. Az α/β -érték a sugárkárosodások becslésének *lineáris-kvadratikus modelljében* azt a dózist jelenti, mely identikus mértékű reverzibilis és irreverzibilis károsodást okoz.

*** (CTC Version 2.0)

2. 1. 4. Kontroll betegek PET- és sugárérzékenységi vizsgálatokhoz

20. eset: Hypopharynx-daganat

A 47 éves nőbetegből 3 évvel korábban megjelent, 1,0 cm legnagyobb átmérőjű, jobb oldali submandibularis nycs-t távolítottak el 1966-ban. A kórszövettani diagnózis Hodgkin-lymphoma volt. A nyak UH és CT vizsgálata, a mellkasi CT-vizsgálat, valamint a hasi UH és CT-vizsgálat IA stádiumú betegséget igazoltak. Egy ciklus kemoterápia után a tumor atípusos elhelyezkedése, a hosszú ideig egy nycs-ra lokalizálódó betegség, a negatív gallium scan és WB FDG-PET-vizsgálat alapján kétségesse vált a Hodgkin-kór. A patológiai revízió reaktív lymphoid hyperplasiát igazolt. 22 hónap tünetmentes időszakot követően 1998-ban a ¹¹C-metionin PET-vizsgálat a jobb oldali parajugularis régióban, valamint a hypopharynx jobb oldalán fokozott tracerfelvételt detektált. A PET-vizsgálat alapján elvég-

zett indirekt laryngoscopia jobb oldali T1 N2b M0 stádiumú aryepiglotticus tumort igazolt. A beteg részleges hypopharynx-resection és jobb oldali radicalis nyaki blokk-dissectio műtéten esett át. A műtét után külső sugárkezelésben részesült opponáló oldalsó hypopharynxot és mindkét oldali parajugularis nyacs-kat magába foglaló mezőkből (napi két mező). A maximális középilonali dózis 50 Gy (2Gy/frakció/nap, heti 5 alkalommal) volt. A gerincvelő védelme érdekében 40 Gy dózisonál a besugárzási mezőt beszűkítettük, így a további kezeléseknél a gerincvelő a besugárzási mezőn kívül esett és a gerincvelőre kalkulált BED 80 Gy₂ ($\alpha/\beta=2^9$) volt.

A betegben nem alakult ki Lhermitte-tünet és 8 éve betegségmentes. A sugárkezelés előtt és 2 hónappal utána elvégzett centralis ENG (kétoldali somatosensoros és mágneses potenciál) normális eredményt adott. Hasonlóan az ENG-vizsgálathoz, az MRI-vizsgálat sem igazolt gerincvelő károsodást, összevetve a sugárkezelés előtti és a betegkövetés során nyert leleteket.

Kontroll betegek a sugárérzékenységi vizsgálatokhoz (21-27. esetek)

Kontrollként (az egyéni sugárérzékenység meghatározására) 6 egészséges gyermek bőréből biopsziával nyert fibroblast-kultúrákat használtuk. Az LT-es betegekből származó fibroblastok sugárérzékenységét ezekkel hasonlítottuk össze.

2.2.Módszerek

2.2.1. Szövetteni vizsgálatok

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

Napjainkban a **molekuláris morfológiai módszerek** (81, 82) a rutin diagnosztikában is mindennaposá váltak és a korábban csak az alapkutatásban alkalmazott technikák a napi diagnosztikus munkában is alapvető változást hoztak (70). A citogenetika a kromoszómák számát és felépítését, a bennük elhelyezkedő gének változásait (hiány [deletio]-, átrendező-dés-, amplifikáció) feltáró vizsgáló módszer, amely a sejtek kromoszómáinak vizsgálatát teszi lehetővé. A sejtek származhatnak normális vagy kóros – akár daganatos – szövetekből. A vizsgálatok nem időigényesek, azaz szükségtelen az *in vitro* tenyésztés, ez által elkerülhetők azok a mesterségesen előidézett genetikai változások, melyek zavarhatnák a nyert adatok helyes értékelését (7. ábra).



Fig. 2.20. Nasopharyngeal carcinoma. Spectral karyotyping (SKY) analysis of a nasopharyngeal carcinoma cell line C66-1 exhibiting multiple structural rearrangements.

7. ábra NPC kromoszóma vizsgálata (5)

A hagyományos citogenetikai vizsgálatokat egyre inkább kiegészítik, egyes kérdések pontosabb megválaszolásának igénye miatt fel is váltják a különböző ***in situ* hibridizációs (ISH) technikák** (44, 82). Molekuláris morfológiai módszerekkel a DNS struktúra – a genetikai kód – változásait lehetséges vizsgálni úgy, hogy egyidejűleg a megszokott mikroszkópos morfológiai megfigyelésekre is mód nyílik.

Az **ISH** egyedi kromoszómák vagy gének (specifikus DNS szakaszok) szöveten (metszetekben vagy citológiai készítményekben) belüli kimutatására és/vagy "kifejeződésének" (expressio) lokalizálására alkalmas technika. A kimutatni kívánt DNS-szakasszal komplementer, egyszálú DNS- vagy RNS-szakaszt (probe, próba) adunk a metszethez, citológiai készítményhez. A próba jelölése eredetileg izotóppal történt, majd nem-radioaktív jelölések terjedtek el. A jelölt DNS- vagy RNS-próba specifikusan kötődik a komplementer nukleinsav szekvenciához (beépül, „hibridizál”). A jelölés mintázata alapján azok a sejtek azonosíthatók, melyekben a kérdéses gén megtalálható, illetve „átíródik” (expresszálódik).

A **fluoreszcens *in situ* hibridizáció (FISH)** alapját az a megfigyelés szolgáltatta, hogy a dupla szálú DNS-molekula szerkezete bizonyos hatásokra elveszíti stabilitását, a meglazult kötések miatt a kettős spirál szétválik („denaturatio”). Így az egyszálú DNS hozzáférhetővé válik az ugyancsak denaturált, fluoreszcens festékkel jelzett DNS-próbák számára. Ezek a DNS-próbák a genom egy-egy kis szakaszát jelenítik meg. A target-DNS nemcsak tárgylemezre fixált kromoszóma preparátum lehet, de interfázisban levő sejtek magjai is. A detektálás érzékenységét számos amplifikációs módszer segíti, ma már a fluorokrómok alacsony jelintenzitásának akár *semi*-kvantitatív mérésére is van lehetőség (digitális kamerák, képanalízis). Az értekezés szempontjából kiemelkedően fontosak azok a molekuláris patológiai eredmények, melyek az NPC etiológiájában meghatározó szerepet játszó Epstein-Barr vírus (EBV) kimutatását segítik. Az EBV a herpesvírusok közé tartozik

és számos humán daganat, főleg lymphoid tumorok kialakulásában tisztázták szerepét. Az EBV által fenntartott állandó fertőzöttség a B-sejtek „non-stop” poliklonális aktiválódását okozza, de az „*állandó infectio*” állapota a nasopharynx hámsejtjeiben is megfigyelhető. Az EBV több mint 100 génje közül az immortalizált sejtvonalakban 9-et azonosítottak: hat nuclearis gén (EBNA) és 3 membránprotein génjét (LMPs = „latent membrane proteins”). Az EBNA1 és LMP1 szerepével foglalkozó onkológiai irodalom áttekintésére itt nincs lehetőség. Elegendő hangsúlyozni, hogy tisztázódott az LMP1 és az EBV transzformáló képessége között meglévő szerves kapcsolat. Az LMP1 a TNF receptorokhoz kapcsolódó jelátviteli utakat (pl. NF- κ B) aktiválja. NPC-ben az EBNA1-et gyakrabban, az LMP1-et valamivel ritkábban lehet kimutatni. Érdekes, hogy a hámsejteket *in vitro* nem lehet EBV-vel fertőzni, a hámsejtekből hiányzik a B lymphoid elemekre jellemző EBV (CD21) receptor.

A latens membrán protein-1 (LMP1) kimutatható IHC-vel (immunhisztokémiai reakció) és a DNS *in situ* hibridizációval (DNS-ISH). A közelmúltban, az oligonucleotid próbák megjelenésével egy új *RNS in situ* hibridizációs módszer terjedt el, az EBER-RNS-ISH, ami az Epstein-Barr-Encoded-(Early)-RNA kimutatására alkalmas (150). A módszer formol-paraffinos metszeteken is működik. Ennek egyik oka az, hogy a vírus kódolta EBER1 és 2 molekulák nagy kópiaszámban jelennek meg az EBV fertőzött sejtekben. A formalinnal fixált anyagot kétféleképpen lehet előkezelti: mikrohullámmal és protein-kináz K-val.

Az EBV-LMP1 elleni immunreakciót CS1-4 nevű, DakoCytomation gyártmányú, monoklonális antitest koktéllal végezték (Krenács L, Stelkovics É; Tumor Pathológiai és Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium, Biotechnológiai Intézet, Szeged; 2004). Az EBV korai RNS-ei kimutatásához FITC-cel jelölt desoxynucleotid-oligopróbák (Novocastra), egérben termelt monoclonalis anti-FITC antitest és egér ellenes Envision⁺HRP vizualizáló rendszert alkalmaztak.

A genetikai változások kimutatását célzó módszertan fejlődése eredményeként nemcsak a betegségekhez társuló, sokszor aspecifikus jelenségeket, ill. az általuk okozott elváltozásokat tárja fel, de a betegség hátterében álló genetikai elváltozások azonosításával esetenként oki diagnózis felállítására is képes.

Minőségi változást jelent, hogy az egyre tökéletesedő módszerekkel nemcsak a betegségspecifikus eltérések, hanem a betegség iránti fokozott egyéni fogékonyság, az adott betegségre vonatkozó, genetikailag meghatározott veszélyeztetettség is kimutatható. Ezek mellett, bizonyos genetikai betegségekben, a terápiát követő monitorizálásra, illetve a

környezeti expozíció által indukált kromoszómális eltérések gyors kimutatására is lehetőség van.

2. 2. 2. PET-vizsgálatok

A PET-vizsgálatokat GE 4096 PLUS egésztest kamerával (General Electric, Uppsala, Svédország) végeztük. A kamera statikus üzemmódban 15 metszeti képet állít elő egyidejűleg és látóterének méretei axialisan 103 mm. A térbeli feloldóképesség transaxialisan 5 mm, tengelyirányban 6 mm (95).

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 (anyagcsere) folyamatokat jelöljék, melyek összefüggenek/függhetnek a klinikai onkoterápia releváns kérdéseivel. A radiofarmakonok intravénás vagy inhalációs bejuttatását követően rövid időn belül kialakul egy jellemző egyensúlyi eloszlás. Ez az „*equilibrium distributio*” gyakorta pathognomicus, diagnosztikus jelentést tükröz.

Az onkológiai célú PET-vizsgálatok döntő hányadát ¹⁸*fluoro-deoxy-glucose* radiofarmakkal („glükózanalog” molekula), ¹⁸F-FDG-vel végeztük, mivel az FDG intracelluláris koncentrációja összefüggésben van a szövet cukorfelhasználásával.

A WB vizsgálatokat megelőző 4 órában a betegek nem fogyaszthattak szénhidrát-tartalmú 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 vizsgáltuk. Az ¹⁸F-FDG dózisa 5,55 MBq/kg testtömeg, a ¹¹C-metionin 9,25 MBq/kg testtömeg, a ¹⁵O-butanol dózisa 2 GBq/scan volt.

A vizsgálatot a koponyaaltól kezdtük, a tracer beadásától számított 0, 20 vagy 40 percet követően. Az ¹⁸F-FDG és ¹¹C-metionin eloszlásának képi megjelenítése érdekében, a fekvő betegben 10 perces, a ¹⁵O-butanolhoz 3-3 perces adatgyűjtést végeztünk.

Az elmúlt években a PET-diagnosztika az onkológiában rutin eljárássá vált (156). NPC-ben PET-vizsgálatok végzésére több okból szükség lehet. A lehetséges indikációk a következők: primer diagnózis, staging, restaging, occult elváltozások keresése, residuumok és recidívák kimutatása, az onkoterápia hatásának lemérése, valamint a radiogen mellékha-

tások tanulmányozása. A vizsgálatok során kórosnak, kórjelzőnek tekintettünk minden olyan körülírt FDG-akkumulációt, amely nem volt köthető egyik szerv fiziológiás felvételéhez sem, illetve legalább kétszerese volt a környező szervek radiofarmakon felvételének.

2. 2. 3. Sugárbiológiai vizsgálatok

A radiogen sérülések súlyosságának (gradus) megítélése (10. táblázat)

A mellékhatások súlyosságát (Grade 1-4) a „CTC Version 2.0” alapján értékeltük (14) és a 10. táblázatban foglaltuk össze.

10. táblázat Radiogen sérülések gradusának meghatározása

<u>A gerincvelő sugárkárosodása az alábbiak szerint osztályozható:</u>
<i>Grade 0</i> = normális vagy alapállapot
<i>Grade 1</i> = enyhe Lhermitte-tünet
<i>Grade 2</i> = súlyos Lhermitte-tünet
<i>Grade 3</i> = a sugárzás szintjében, vagy az alatt, sensoros, motoros és vegetatív kiesési tünetek, teljes plegia nélkül
<i>Grade 4</i> = egy vagy több végtagra kiterjedő plegia
<u>A motoros idegsérülések osztályozása:</u>
<i>Grade 0</i> = normális vagy alapállapot
<i>Grade 1</i> = szubjektív gyengeség, de objektív jelei nincsenek
<i>Grade 2</i> = mérsékelt fokú objektív gyengeség a funkció jelentős hanyatlása nélkül
<i>Grade 3</i> = objektív idegkárosodásra utaló tünetek, a funkció hanyatlásával
<i>Grade 4</i> = paralízis
<u>Lágyrészek sugársérüléseinek súlyossága (gradus):</u>
<i>Grade 0</i> = normális vagy alapállapot
<i>Grade 1</i> = enyhe fibrosis és a subcutan zsírszövet elvesztése
<i>Grade 2</i> = mérsékelt fibrosis, de tünetmentes; enyhe contractura <10%
<i>Grade 3</i> = súlyos induráció, és a subcutan szövetek eltűnése; contractura > 10%
<i>Grade 4</i> = necrosis

Bőrből nyert fibroblastok vizsgálata

Az egyéni sugárérzékenység meghatározására bőrből vett fibroblast-kultúrákat használtunk, mivel a sugárterápia következtében fellépő leggyakoribb késői mellékhatások kialakulásában alapvetően fontos a fibroblastok aktivitása (fibrosis, hegesedés, stb.). A fibroblastok sugárérzékenységének méréséhez *kolóniaképző-assay*-t alkalmaztunk (33).

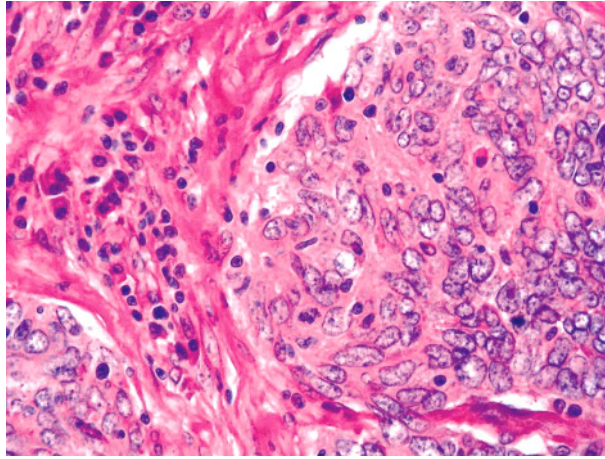
A vizsgálatokban részt vevő betegekből bőrbíopsziás mintát vettünk és primer fibroblast-kultúrát indítottunk. A logaritmikus növekedési fázisban levő fibroblast-kultúrákat különböző dózisu ^{60}Co γ sugárzással kezeltük. A dózistól függően különböző számú sejtet oltottunk 100 mm átmérőjű Petri-csészékbe,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

3. EREDMÉNYEK

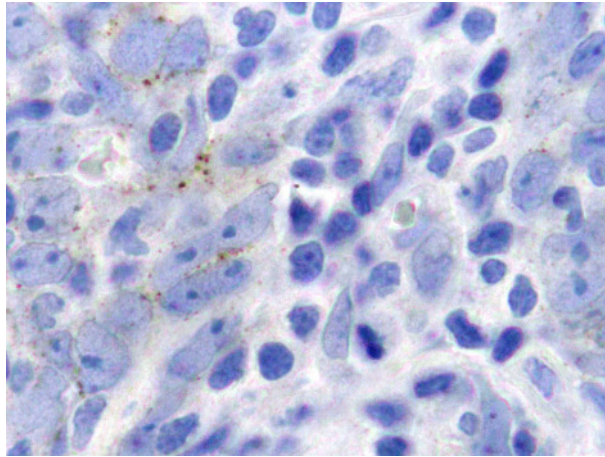
3. 1. Az EBV kimutatása szövettani vizsgálatokkal

Egy családon belül, az anyában (**8. a-c. ábra**) és fiában (**9. a-c. ábra**) előforduló NPC-ből származó szövettani metszetekben 14 év után, immuncitokémiai módszerekkel sikerült az EBV jelenlétét igazolni. A **8. a. ábrán**, HE festéssel jól látható a daganat fészes szerkezete, ami az ún. „Regaud-típusú” differenciálatlan NPC-re jellemző. A **8. b. ábrán** a tumorsejtekben gyenge, de egyértelmű granularis cytoplasmikus pozitivitás látható EBV-LMP1 elleni immunreakció elvégzése után (DakoCytomation). A **8. c. ábrán** ISH-val az EBV korai RNS-ei mutathatók ki a sejtmagban. A pozitív reakciót a sejtmag barna színű festődése jelzi és igazolja az EBV jelenlétét a sejtmagban (Novocastra, DakoCytomation).

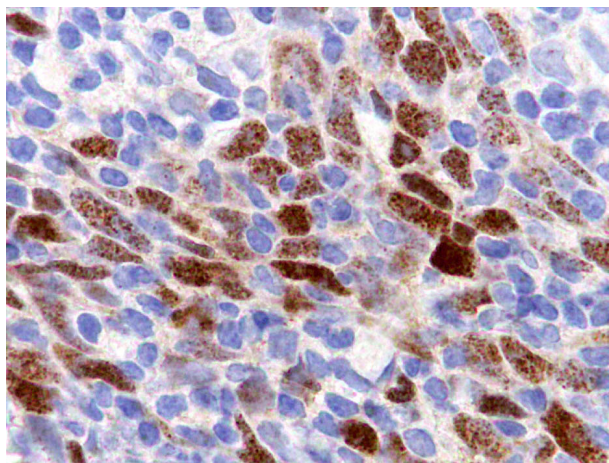
A **9. a. ábrán** (HE festés) megfigyelhető a már említett, a differenciálatlan NPC-re jellemző fészkeket alkotó epithelialis daganatsejtek és a lymphocytadús stroma kapcsolata. A **9. b. ábrán** (IHC) látszik a Golgi régióra lokalizálódó, granularis EBV-LMP1 pozitivitás, ami igazolja az EBV jelenlétét a daganatsejtekben. A **9. c. ábrán** az EBER-ISH-val kimutatható egyértelmű nuclearis signal újabb bizonyíték a tumor-sejtekben lévő EBV gén expressziója mellett.



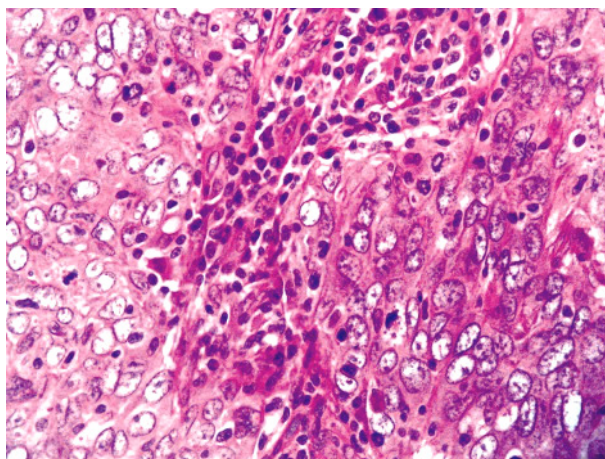
8. a. ábra



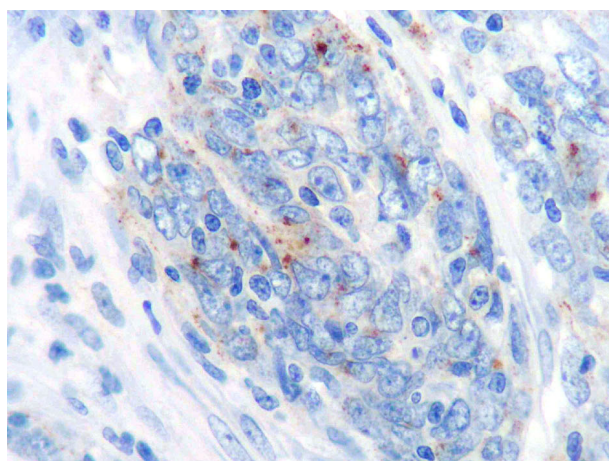
8. b. ábra



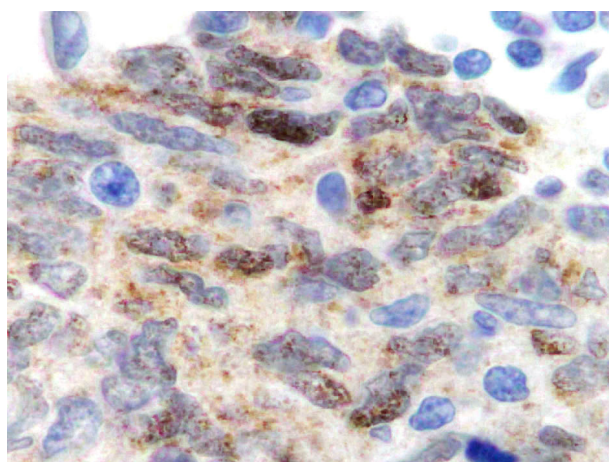
8. c. ábra



9. a. ábra



9. b. ábra



9. c. ábra

3. 2. PET-vizsgálatok

3. 2. 1. A hagyományos diagnosztika kibővítése funkcionális metszetképalkotó eljárásokkal

PET-vizsgálatok többszöri eredménytelen próbaexcíció után

Az orrgaratban látható szövetszaporulat és a megnagyobbodott nyaki nycs-ók hátterében, 4 betegben kerestünk occult primer tumort. A klinikai kép mindegyik esetben NPC-re utalt.

Az ismételten negatív (azaz daganatot nem tartalmazó) nyaki aspirációs citológiai vizsgálat és az eredménytelen próbaexcíciót után PET- vizsgálatot végeztünk. A negatív eredménnyel záruló PET-vizsgálatokat követően a betegek további követése igazolta a nem tumoros eredetet. A cervicalis lymphadenomegalia hátterében nyaki dissectiót követő postoperatív panaszok, toxoplasmosis, haemangioma, gyulladásos folyamat állt.

Staging céljából végzett PET-vizsgálatok

A primer tumor méretét a PET-vizsgálattal párhuzamosan, CT-vel (transaxialisan) és MRI-vel is meghatároztuk (11. táblázat).

11. táblázat A primer tumor mérete (mm) metszetképalkotó eljárásokkal

No.	A primer tumor mérete CT-vel (mm)	A primer tumor mérete MRI-vel (mm)	A primer tumor mérete PET-tel (mm)
7	5	5	7
8	13	13	15
9	20	20	23
10	30	30	27
11	20	20	21
12	15	15	18
13	18	18	20
14	46	47	50
15	12	12	14
16	30	30	34
17	-	-	15

A metszetképalkotó vizsgálatok (CT/MRI/PET) eredményeinek összevetése során azt találtuk, hogy a CT-vel, illetve az MRI-vel meghatározott méretek általában megegyeztek (az átlagos primer tumor méret 5-47 mm között volt), 1 esetben (No. 14) csupán 1 mm-nyi volt az eltérés. A primer elváltozásról készült PET-képeken 1 esetben kisebbnek (No. 10), a

többi betegben pedig nagyobbak bizonyult a laesio mérete. A CT/MRI-hez képest átlagosan 1-4 mm-nyi volt az eltérés. A **No. 17** beteg lokális recidíváját csak a PET-vizsgálat igazolta.

Az 1 cm-nél nagyobb nyacs-k elhelyezkedését, számát és méretét UH-val, CT-vel, MRI-vel határoztuk meg. PET-el nyomjelzőanyagot felvevő laesiókat PET-tel elemezhetjük (**12. táblázat**).

12. táblázat 1 cm-nél nagyobb nyaki-, valamint a nyomjelzőanyagot dúsító nyaki- és mediastinalis nyacs-k száma képalkotó eljárásokkal

No.	1cm-nél nagyobb nyaki nyacs-k száma UH-gal	1cm-nél nagyobb nyaki nyacs-k száma CT-vel	1cm-nél nagyobb nyaki nyacs-k száma MRI-vel	Nyomjelző anyag-felvételt mutató nyaki nyacs-k száma PET-tel	Nyomjelző anyag-felvételt mutató mediastinalis nyacs-k száma PET-tel
7	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-
9	2	2	2	3	-
10	4	4	4	10	4
11	4	4	4	8	6
12	2	3	3	5	-
13	3	3	3	4	3
14	2	3	3	7	-
15	2	2	2	3	-
16	-	-	-	-	-
17	-	-	-	-	-

Az 1 cm-nél nagyobb nyaki nyacs-k számát összehasonlítva azt találtuk, hogy 2 esetet (**No. 12, 14**) kivéve a többiben a nyaki UH-gal, a CT-vel, illetve az MRI-vel meghatározható nyacs-ók száma egyezik (átlagosan 0-4 között), míg a PET-tel kimutatott szám mindegyik esetben az előzőeknél nagyobb (átlagosan 0-10 között). Ennek alapján állítható, hogy a rekesz felett elhelyezkedő nyacs-ók számának és méretének meghatározására a PET-vizsgálat a leginkább alkalmas módszer. Három betegben (**No. 10, 11, 13**), a PET-vizsgálat tracerszintű akkumuláló nyacs-ókat jelzett a mediastinumban, melyeket CT-vel, illetve MRI-vel nem sikerült detektálni.

A fentiekből logikusan adódott 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 (13. táblázat).

13. táblázat PET-tel vizsgált NPC-s betegek staging-meghatározásának alakulása a kezdeti besoroláshoz képest

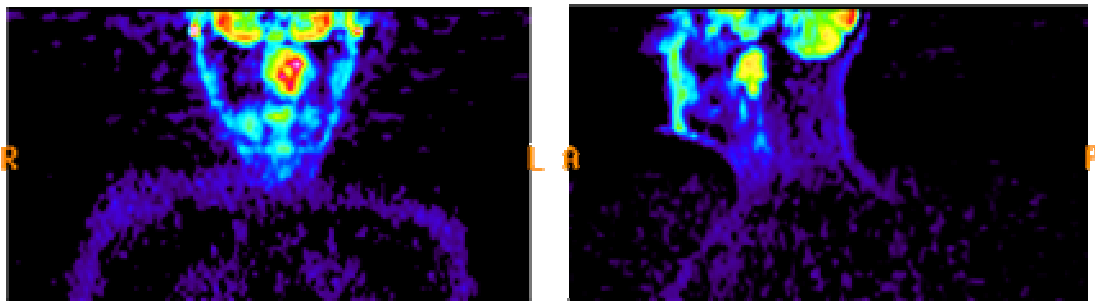
No	Kezdeti stádium (TNM PET nélküli)	PET nélküli kezelés	TNM PET-tel	A nem regionális nyirokrégiókban diagnosztizált tumor	Kezelés PET-tel
7	T1N0M0	indukciós kemothr.+irrad.	T1N0M0	-	indukciós kemothr.+irrad.
8	T2N0M0	kemothr.+irrad.	T2N0M0	-	kemothr.+irrad.
9	T1N1M0	kemothr.+irrad.	T1N1M0	-	kemothr.+irrad.
10	T1N2M0	kemothr.+irrad.	T1N2M1	mediastinum	kemothr.+irrad. mediastinumra is
11	T2N3M1	kemothr.+irrad.	T2N2M1	mediastinum, hilusok, csípőlapát	kemothr.+irrad. mediastinumra is
12	T2N2M0	kemothr.+irrad.	T2N2M0	-	kemothr.+irrad.
13	T4N3M0	kemothr.+irrad.	T4N3M1	mediastinum	kemothr.+irrad. mediastinumra is
14	T3N2M0	kemothr.+irrad.	T3N2M0	-	kemothr.+irrad.
15	T2N2M0	kemothr.+irrad.	T2N1M0	-	kemothr.+irrad.
16	lokális recidíva	-	lokális recidíva	-	reirrad.
17	lokális recidíva	-	lokális recidíva	-	reirrad.

A PET-tel vizsgált betegekből vett minták szövettana – egy beteg kivételével (**No. 11**, WHO Gr. I) – WHO II., ill. III. gradust igazolt. A daganat (kezelést megelőzően észlelt) kiterjedtsége döntően befolyásolta a beteg prognózisát, és a terápia megválasztását (**10-12. ábrák**). A 11 staging/restaging céljából, PET-el vizsgált beteg közül háromban (**No. 10, 11, 13**) mediastinalis áttétet is sikerült felismerni. Egy betegben (**No. 11**) csontmetastasisok derültek ki (**15. ábra**).

A csontáttétek más képalkotó eljárásokkal is igazolhatóak voltak, a mediastinalis áttéteket csak a PET-tel lehetett kimutatni (**13. ábra**).

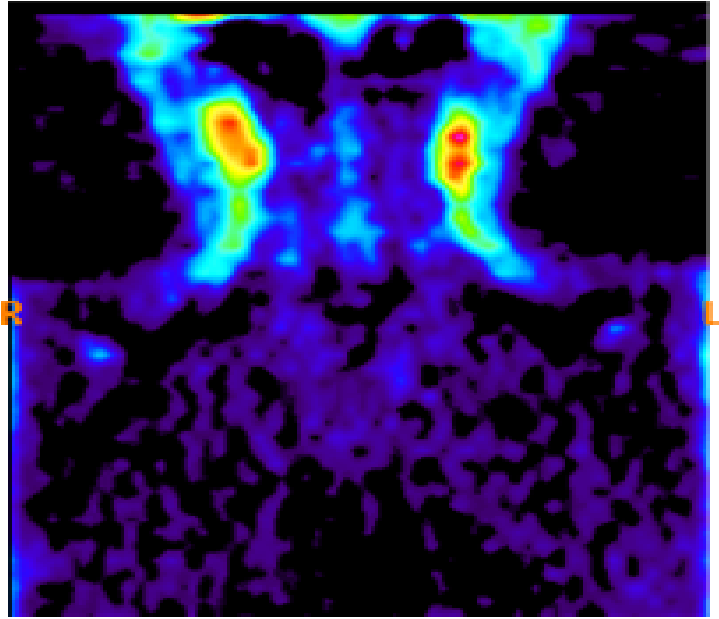
A mediastinalis nyirok-érintettség jellemző módon igen kiterjedt, a nyak két oldalán jelentkező nyacs-áttét-képződéssel járt együtt (**11. ábra**). A távoli, nem regionális nyirokregiókban (elsősorban a mediastinumban) felismert daganat (**14. ábra**) és a haematogen disseminatio (rTxNxM1) alapvetően megváltoztatta az onkoterápiás tervet.

A PET-vizsgálatra kerülő betegeinkben, 5 esetben (45%) a TNM beosztás súlyosabbra, 1 esetben (9%) kedvezőbbre változott. Ennek megfelelően 5 esetben (45%) a kezelés is módosult.



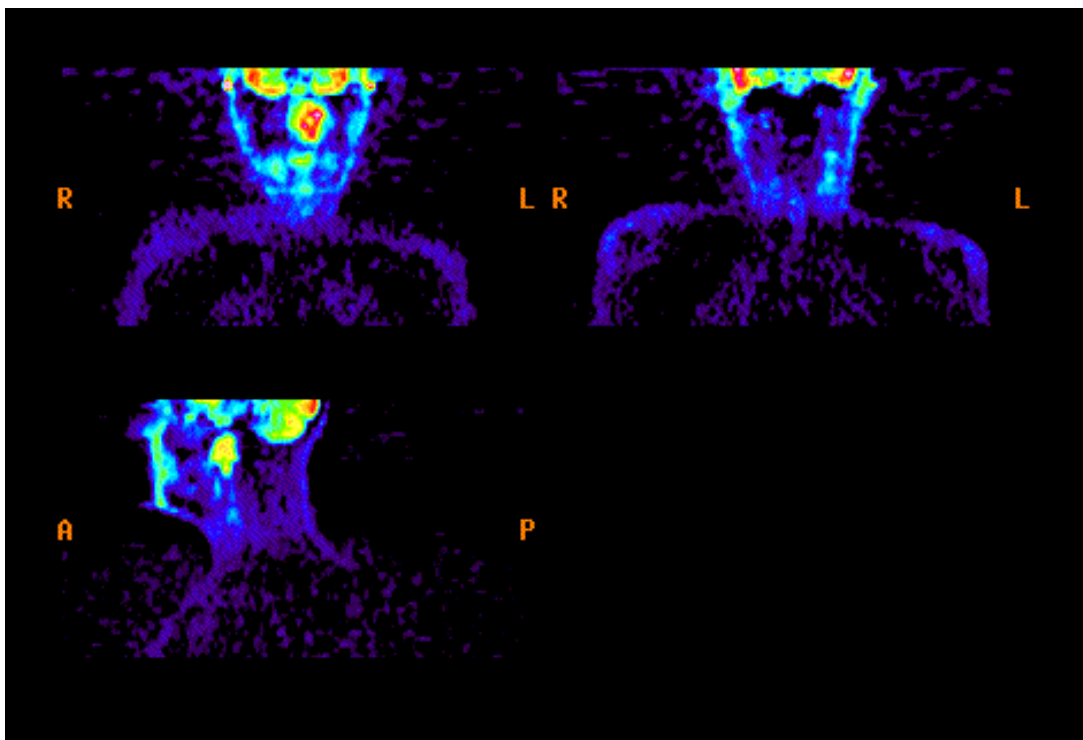
10. ábra

NPC bal oldali nyaki nyacs-áttét



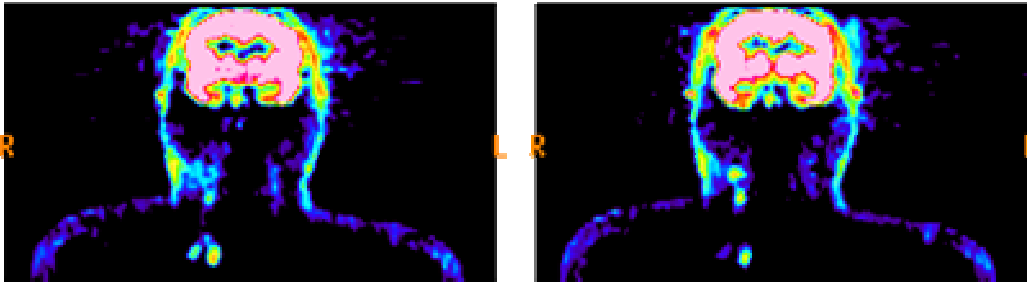
11. ábra

Kétoldali parajugularis nycs-áttét NPC-ben



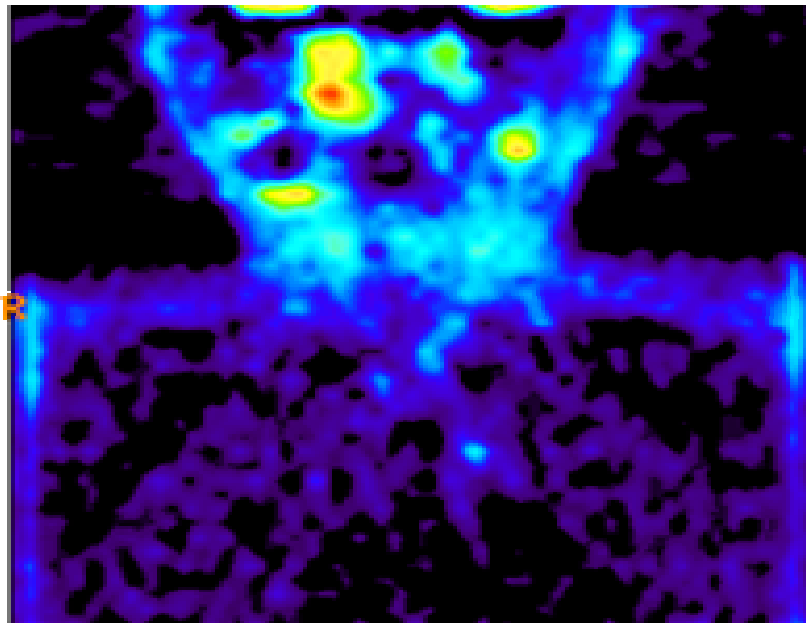
12. ábra

T4-es stádiumú NPC. A primer staging keretében elvégzett PET-vizsgálat jelzi a primer tumor kiterjedését és a bal oldali nyaki nyirokrégió érintettségét



13. ábra

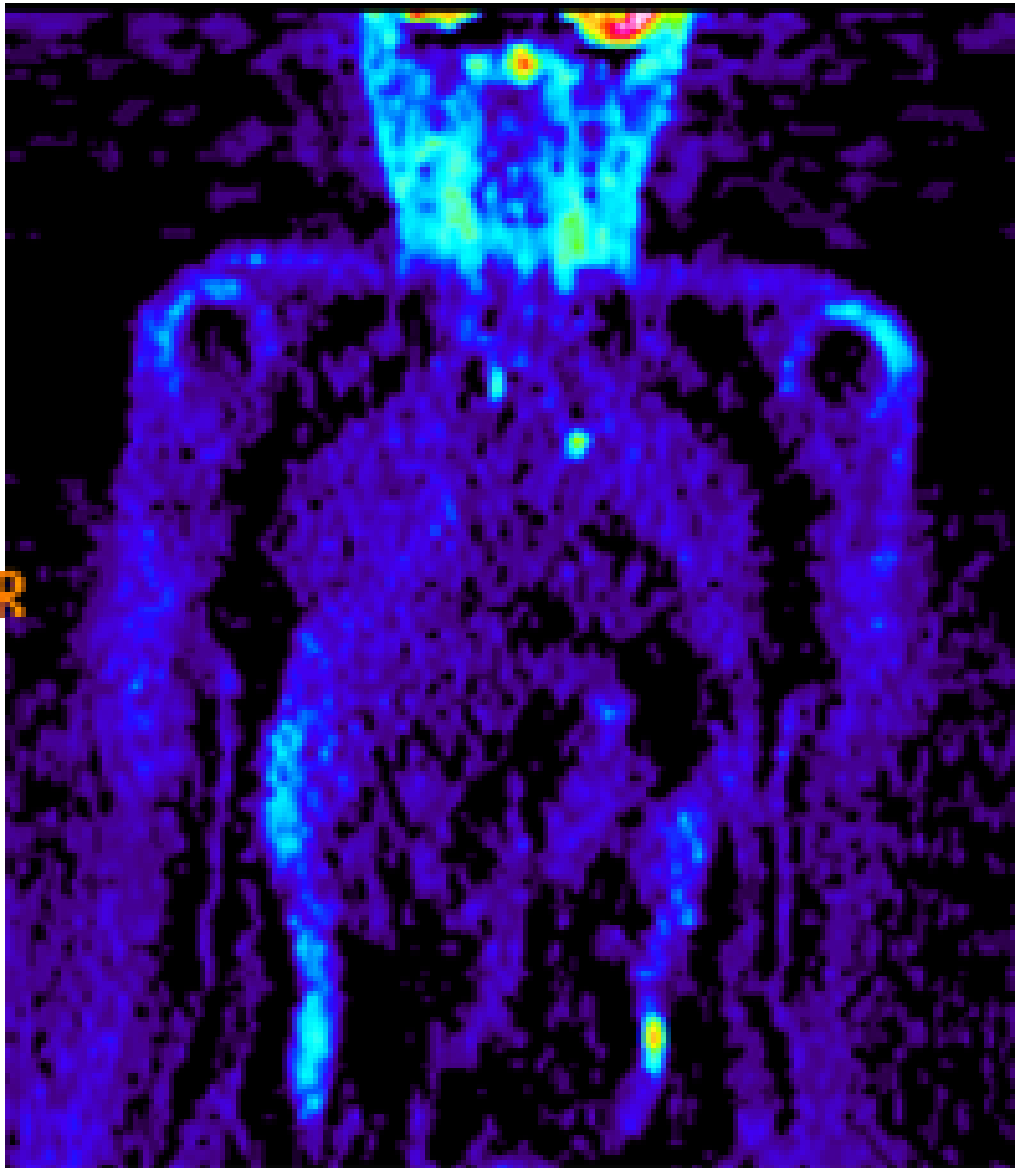
Jobb oldali nyaki és felső mediastinalis nycs-áttéteket adó NPC



14. ábra

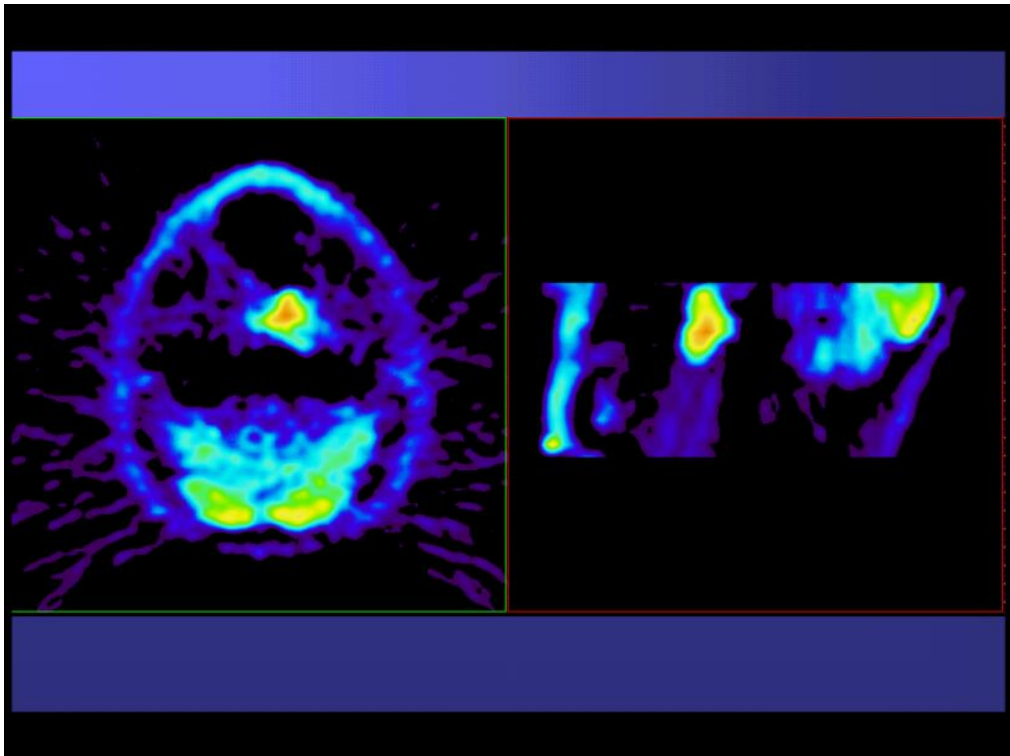
Parapharyngealis-, kétoldali parajugularis- és felső mediastinalis nycs-áttéteket adó orrgaratrák coronalis FDG-PET képe

Két – korábban már onkológiai kezelésben részesült – betegünkben (No. 16, 17) a panaszok és tünetek háttérében álló helyi recidívát csak PET segítségével sikerült megtalálni. Ezt szövettani feldolgozás is bizonyította, ennek alapján végeztünk újabb sugárkezelést. Az egyik beteg (No. 16) 3 évvel korábban kombinált radiokemoterápiában részesült (16. ábra), a másik (No. 17) 10 évvel korábban sugárkezelést kapott (17. ábra). A radiokemoterápiával (No. 16) kezelt betegben az FDG-PET-vizsgálat elegendő volt a helyi kiújulás bizonyítására. A másik betegben (No. 17) az FDG-PET-vizsgálat negatív eredménnyel járt. A nem szűnő panaszok miatt újabb vizsgálatot végeztünk metioninnal, ami bizonyította a lokális recidívát. Ezt követően mindkét beteg reirradiációban részesült, jelenleg tünetmentesek.



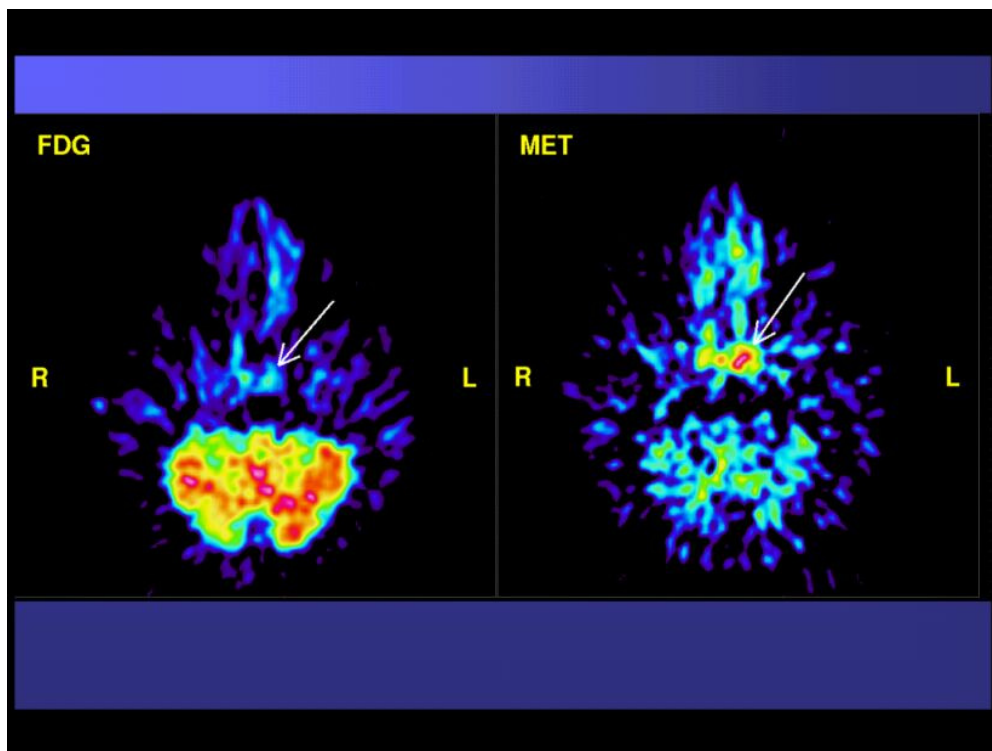
15. ábra

Kétoldali mediastinalis nycs-ba és a bal csípőlapátba áttétet adó NPC



16. ábra

Lokális recidíva 3 évvel korábban kombinált kezelésben részesült betegben

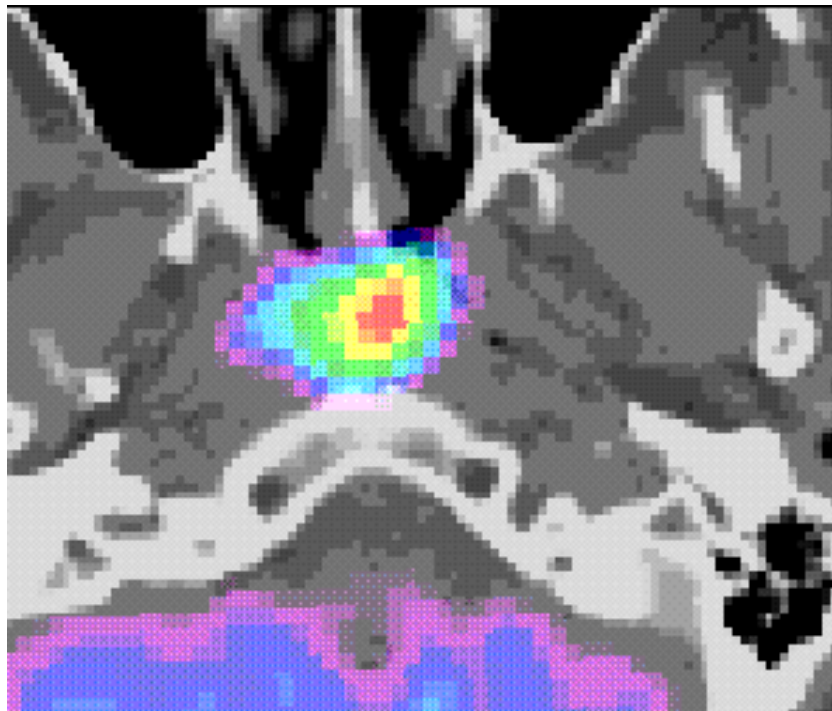


17. ábra

Lokális recidíva 10 évvel korábban sugárkezelt betegben

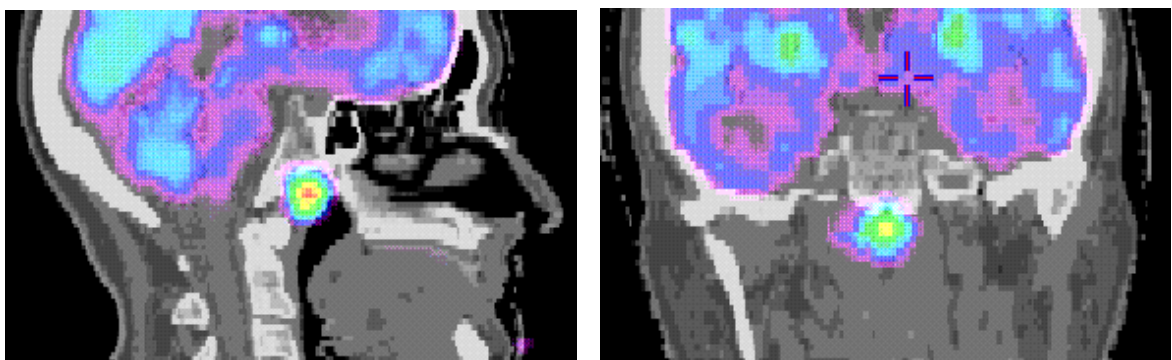
3. 2. 2. A képfúzió jelentősége a 3D-besugárzás-tervezésében

Fúzionált CT/PET képek segítségével a besugárzási céltérfogat pontosan kijelölhető volt **(18-20. ábrák)**. A képfúzió segítséget nyújtott a metszetképeken detektálható nyacs-ók pontos számának, helyzetének és méretének meghatározásában is, így mind a stádium-meghatározásban, mind a terápia hatékonyságának nyomon követése során felülmúlhatatlan haszonnal járt **(20-21. ábrák)**.



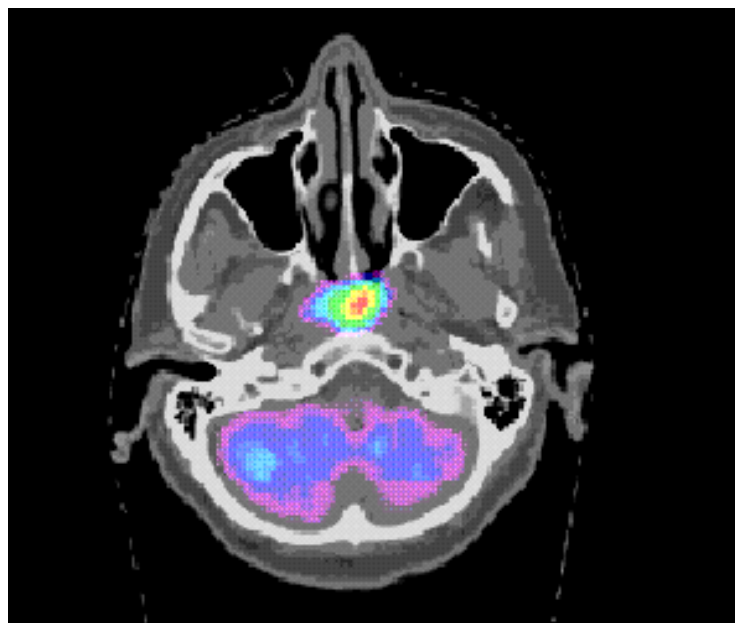
18. ábra

A fúzionált CT/PET kép axialis átmetszetben ábrázolja az életképes daganatszövetet



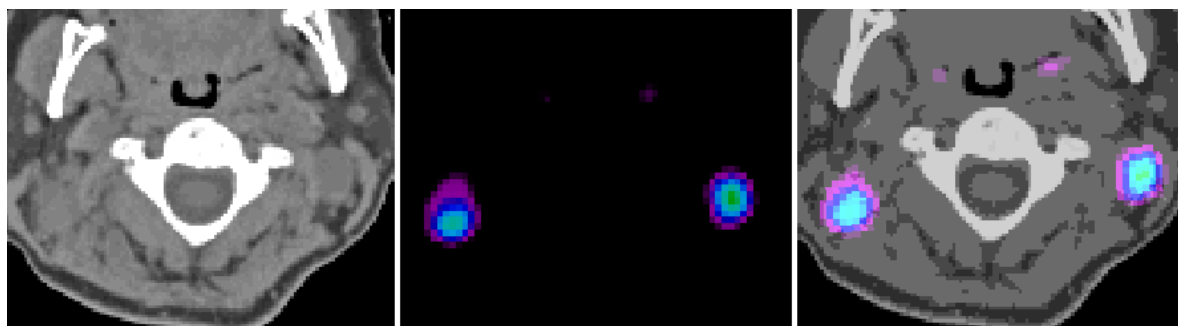
19. ábra

Fúzionált, sagittalis és coronalis metszetben készült CT/PET képen jól ábrázolódik az életképes daganatszövet kontúrja



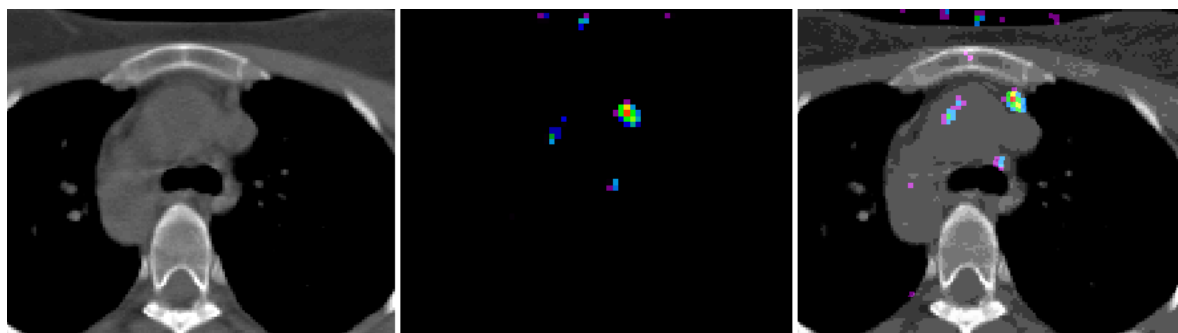
20. ábra

Fúzionált CT/PET képen, axialis metszetben, a primer tumor kiterjedése és a környező anatómiai struktúrák egymáshoz való viszonya jól tanulmányozható



21. ábra

A fúzionált CT/PET képen a kétoldali nyaki nycs-áttétek necrosis látszik. Ezt jelzi a csökkent FDG-felvétel



22. ábra

Fúzionált CT/PET képen a normális méretű nycs-ókban mediastinalis áttétek figyelhetők meg

3. 2. 3. A PET szerepe az onkoterápia hatékonyságának lemerésében

A terápiás hatás lemerésére 9 betegben alkalmaztunk PET-et, amire jórészt kombinált (sugár és citosztatikus) kezeléseket követően került sor. A módszerrel a daganatos folyamat követése is biztosítható. Erre 17 alkalommal került sor (kemoterápia után, a sugárkezelés előtt; illetve az irradiatio után), átlagosan 2-36 hónappal az első PET-vizsgálat után (**14. táblázat**).

**14. táblázat Az onkoterápia hatékonyságának nyomon követése
PET-vizsgálattal**

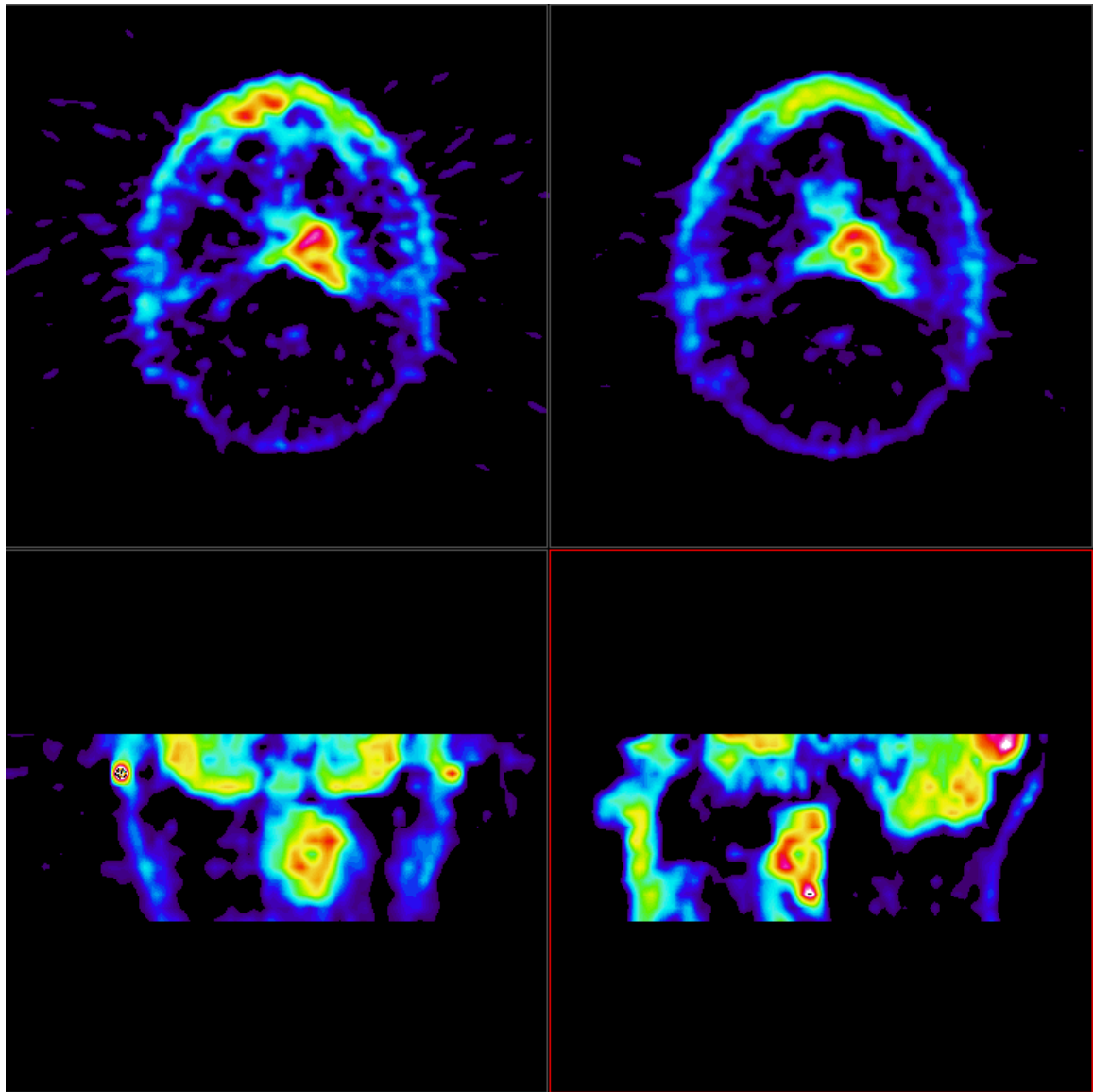
No.	A kombinált kezelés eredményessége
7	tumormentes
8	tumormentes
9	tumormentes
10	tumormentes
11	onkoterápia befejezése előtt progresszió
12	2 éven belül recidíva
13	1 éven belül recidíva
14	onkoterápia befejezése előtt progresszió
15	tumormentes

Egy betegben (**No. 13**) csak a staging keretében sikerült elvégezni a vizsgálatot, aminek megismétlését az előrehaladott betegség nem tette lehetővé. Két másik betegben (**No. 11, 14**) már az onkoterápia befejezése előtt nyilvánvalóvá vált a klinikai progresszió (**23. ábra**). Ez a 2 beteg a kezelés befejezése után meghalt.

Három betegben (**No. 10, 11, 13**) mediastinalis nyacs-áttétek derültek ki staging során (**24-26. ábrák**). Egy betegben (**No. 13**) 1 éven belül; egy másikban (**No. 12**) 2 éven belül jelentkezett recidíva.

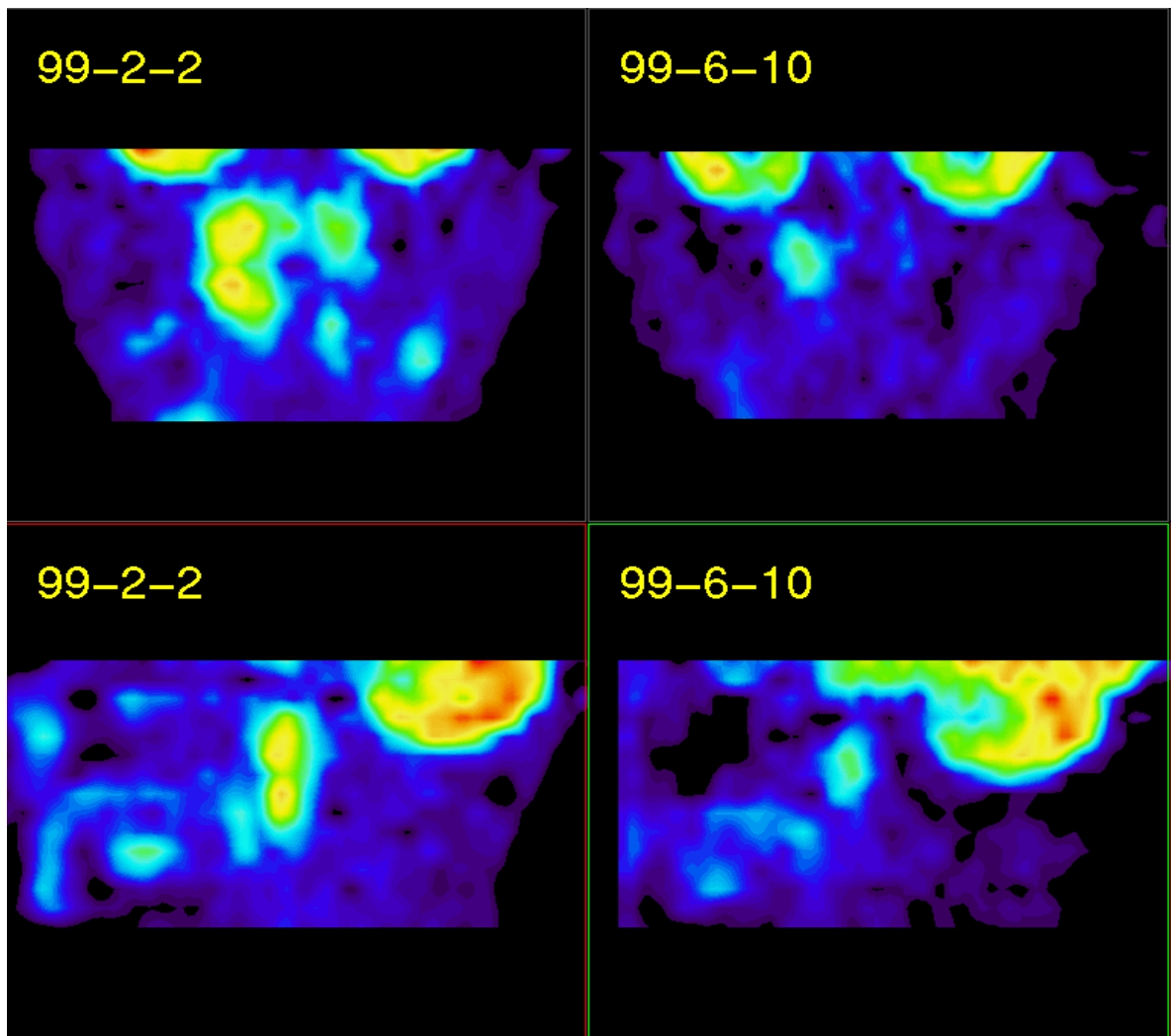
Három beteg (**No. 9, 10, 15**) a 26 hónapos követési idő alatt tumormentes maradt (mindhárom beteg szövettani diagnózisa NPC volt). A betegek követése igazolta a negatív PET-leleteket (3/3).

Két betegben (**No. 7, 8**) két éve fejeztük be a kezelést, az értekezés elkészítésének idején mindkettő tumormentes, amit PET-vizsgálat is alátámaszt.



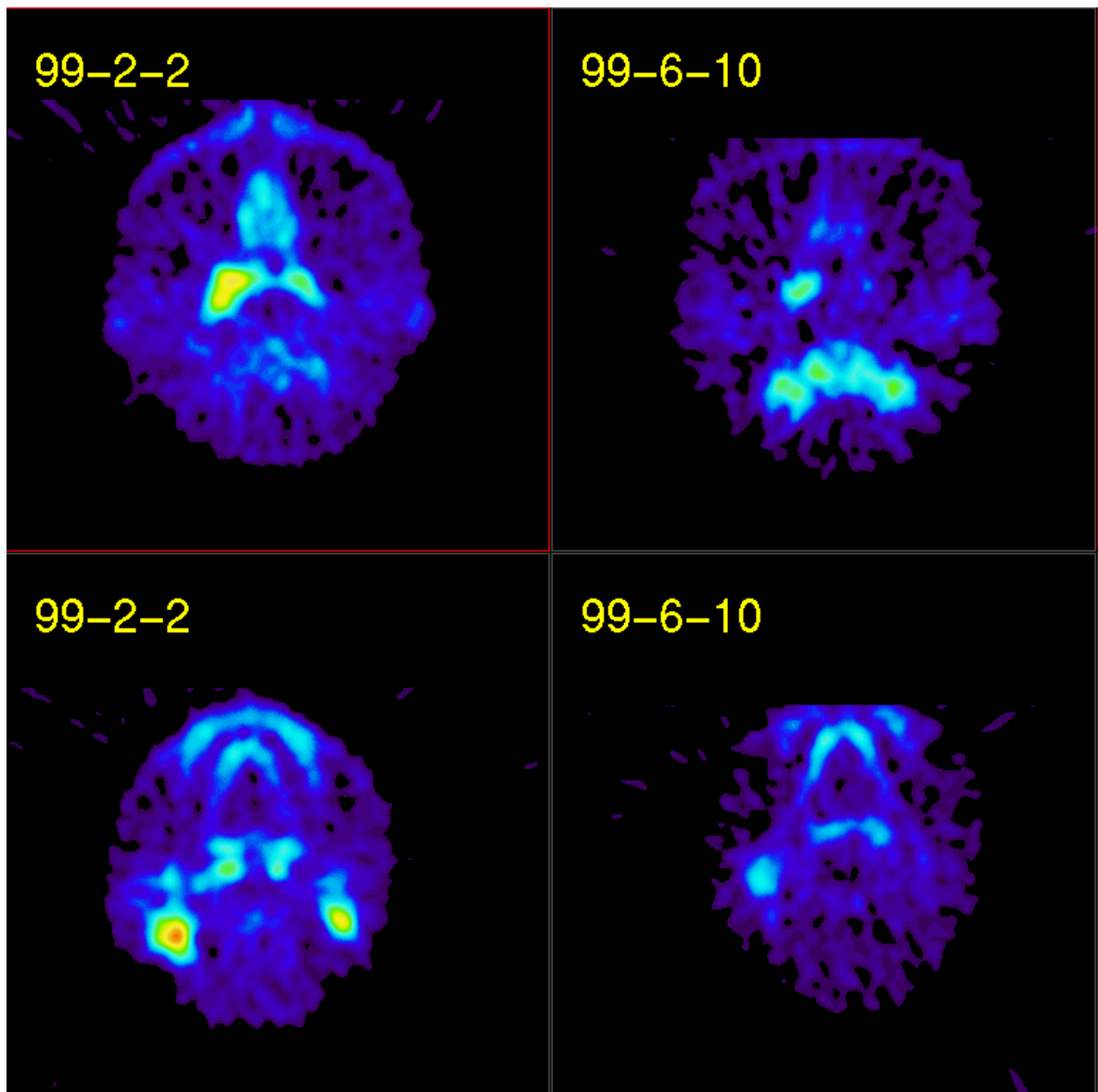
23. ábra

NPC kombinált radiokemoterápia előtt és után. A fokozott FDG-felvételt mutató terület nagysága nőtt, ami klinikai progresszió mellett szól



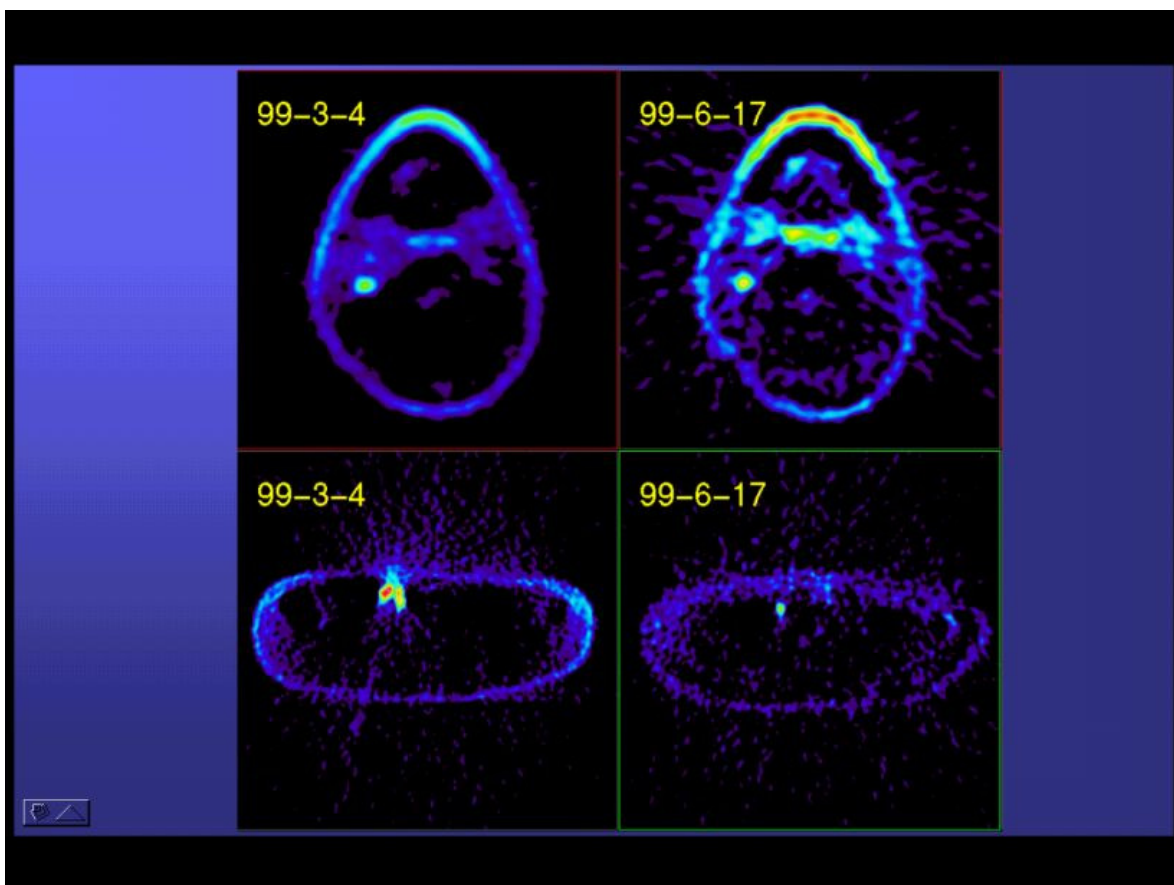
24. ábra

Kétoldali nyaki nycs-áttétet adó NPC radiokemoterápia előtt és után. A fokozott FDG-felvételt mutató terület csökkenése alapján klinikai regresszió véleményezhető



25. ábra

Kombinált kezelés után az NPC és a kétoldali nyaki nycs-áttétek regressziója látható:
a fokozott FDG-felvételt mutató terület csökkent



26. ábra

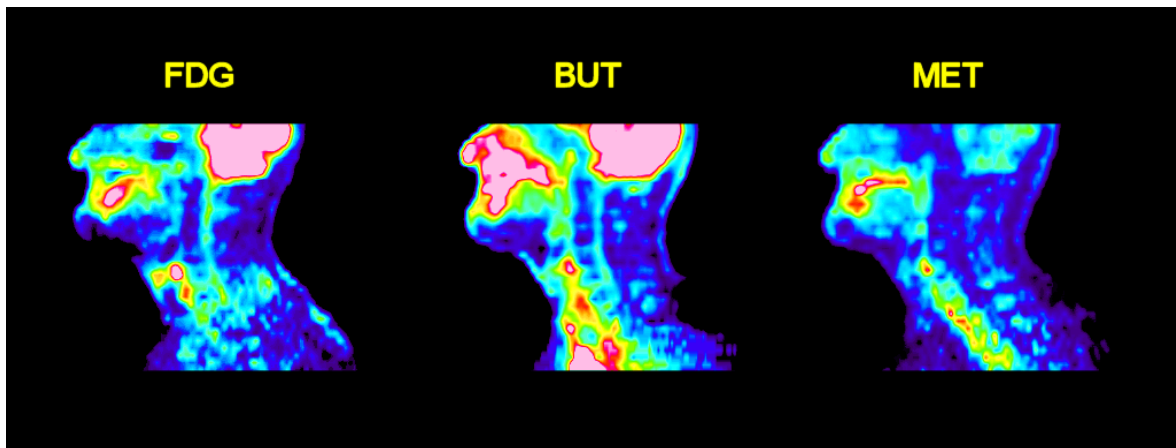
Kombinált radiokemoterápia után a nyaki nycs-, és a mediastinalis áttétek regressziójára utal a fokozott FDG-felvételt mutató terület csökkenése

3. 3. Sugárbiológiai vizsgálatok

3. 3. 1. A radiogen eredetű Lhermitte-tünetben szenvedők és a kontroll személy PET-vizsgálata

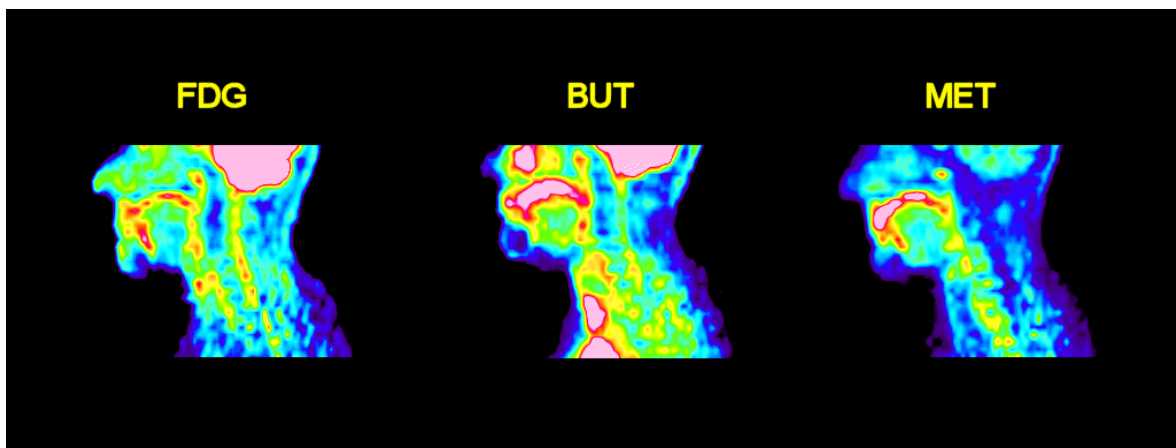
A kontroll személy (No. 20) gerincvelijében, az 1998-ban végzett sugárkezelés előtt, alacsony FDG-akkumuláció (átlag standard felvételi érték [SUV]: 0,84) mutatkozott. Sugárkezelést követően 2 hónappal fokozott FDG-felvételt (SUV mean:1,60) mértünk, mely 7 hónap múlva kifejezetten csökkent (átlag SUV: 1,21). A sugárkezeléstől számított 44 hónap elteltével a sugárkezelt myelonszakaszon az FDG-felvétel közelített a kiindulási értékhez (átlagos SUV:1,11). A ^{15}O -butanol felvétel az FDG-akkumulációhoz hasonlóan változott. A ^{11}C -metionin felvétel a kezelt és kezeletlen myelon szakaszokon egyaránt alacsony (átlagos SUV: 0,25-0,35) volt, ami a klinikai kórlefolyás alatt nem változott. A sugárkezelt csigolyatestek (C2-Th3) csontvelijében metionin felvétel nem volt detektálható.

A radiogen LT-s betegekben (No. 18 és 19) 25-, ill. 7 évvel a besugárzás után a sugárkezelt nyaki gerincszakaszon, a nem kezelt területekkel összehasonlítva fokozott FDG-felvétel látszott (27. ábra). A ^{15}O -butanol PET-vizsgálat a sugárkezelt gerincszakaszon fokozott vérátáramlást jelzett, ^{11}C -metionin felvétel a C1-C3-as gerincszakaszon nem volt detektálható (28. ábra). Az LT-s betegekben a sugárkezelést követő MRI-vizsgálattal gerincvelő károsodásra utaló jelet nem tudtunk kimutatni.



27. ábra

No. 18: Besugárzás után kialakult Lhermitte-tünetet jelző beteg PET-vizsgálata (fejnaki régió median-sagittális metszete) 25 évvel a sugárkezelés után

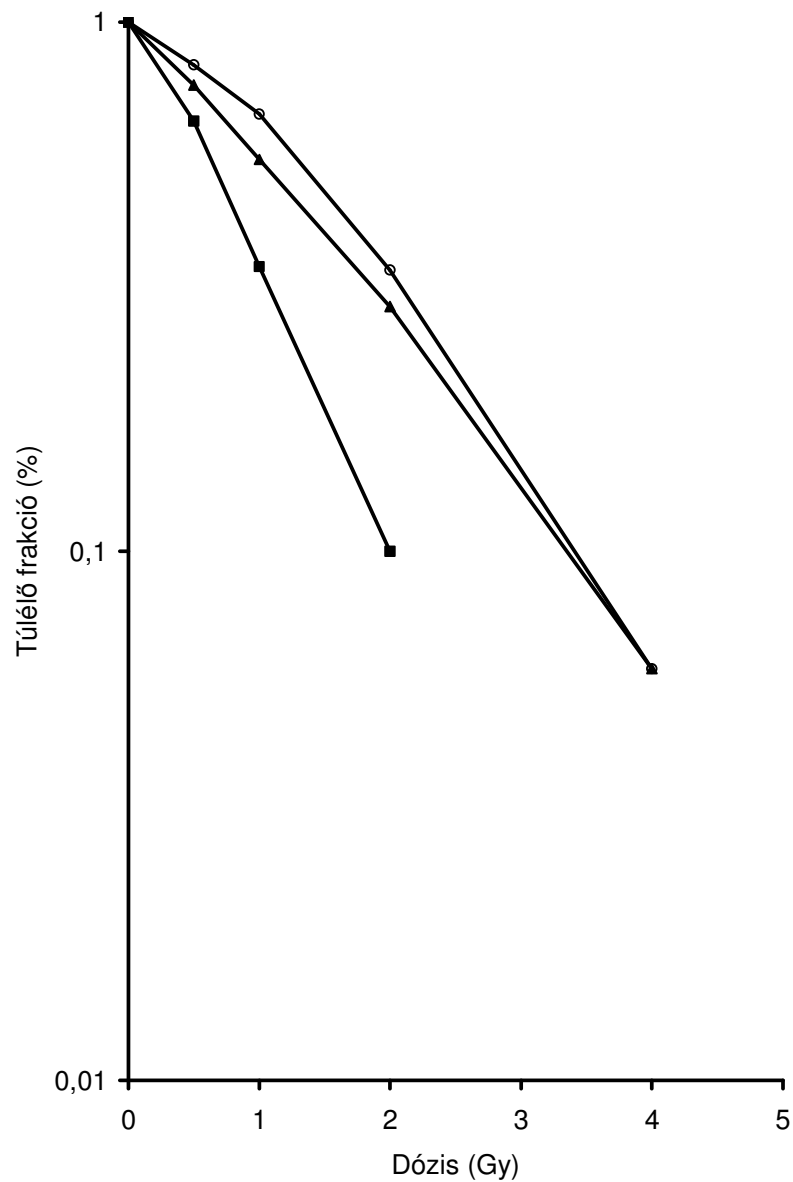


28. ábra

No. 19: Radiogen eredetű Lhermitte-tünetre panaszkodó beteg PET-vizsgálata (fejnaki régió median-sagittális metszete) 7 évvel a sugárkezelés után

3. 3. 2. Sugárérzékenységi vizsgálatok

A permanens radiogen sérülésben (LT) szenvedő betegek sugárérzékenységi vizsgálata a **18. beteg**ből származó fibroblastokban fokozott, a **19. beteg** fibroblastjaiban normális sugárérzékenységet igazolt (**29. ábra**).



29. ábra

Radiogen Lhermitte-tünetet észlelő betegek (No. 18: fekete négyzet, No. 19: fekete háromszög) és kontroll személyek (fehér körök) fibroblastjainak átlagos túlélési görbéje

4. MEGBESZÉLÉS

4. 1. Az orrgarattumrok etiológiája. Az EBV fertőzés jelentősége

Az NPC kialakulásáért számos ok tehető felelőssé (20, 61, 91). A 2005-ös WHO kötetben (5) található összefoglaló megállapítás szerint: „*The specific geographical and demographic distribution of nasopharyngeal carcinoma (NPC), the time trends, and patterns observed in migrants reflect the interplay of genetic susceptibility, infection by Epstein-Barr virus (EBV) and environmental factors (dietary and non-dietary) in disease causation*”.

Genetikai hajlamra utal egyes humán leukocita antigének (HLA) jelenléte (98). A H2 és BW46 antigének jelenléte az NPC kialakulásának emelkedett rizikóját jelzi.

Kémiai karcinogénként szerepelhet a füst (99), hangsúlyozni kell a cigarettafüst fokozott jelentőségét. Szerepel a fa megmunkálásakor keletkező por, a hagyományos kínai fűszeres ételek, sózott, füstölt halak (18) és húsok (60-63, 165). A kórkép megértéséhez lényeges új szempontokat szolgáltatnak azok a megfigyelések, hogy az elmúlt 2 évtizedben néhány földrajzi területen, ahol a betegség endémikus, az incidencia cca. 30%-al csökkent. Ennek alapján feltehető, hogy a környezetnek és életmódnak igen jelentős oki szerepe van, sőt, az NPC az esetek egy részében megelőzhető (5).

A fizikai tényezők közül kiemelendő a gyermekkorban elszenvedett sugárátalóm. Az orrgarattumrok (szövettanilag sarcomák) megjelenése 18-20 évvel az irradiatio után várható, a besugárzott mezőn belül (125, 139).

Henderson és mtsai (56) azt feltételezik, hogy a környezeti tényezők szerepet játszanak a betegség kialakulásában, de ezeket a genetikai hajlam lényegesen módosíthatja.

Az NPC kialakulásában, a betegek etnikai származásától független (*vide supra*), de bizonyított szerepe van az EBV-nek (113). Ez a felismerés a rákdiagnosztikában egy új paradigma, a rákok vírusszerológiai kimutatása, megjelenéséhez vezetett. Ezzel a módszerrel az NPC-s betegek kb. 90%-ában igazolható fertőzés (115, 123, 136, 143). Az „el nem szarusodó” altípusban, a betegek közel 100%-ában detektálható EBV ellenes antitest. A vírus capsid antigén (VCA) ellen termelt IgA antitest, valamint a korai antigének (EA) ellen termelt IgG/IgA antitestek az NPC-ben szenvedő betegek szérumában 63-93% gyakorisággal kimutathatók (5). Az újabb antitest tesztek rekombináns EBV antigének detektálására alkalmasak: pl. az „EBV nuclear antigen” (EBNA), a membrán antigén (MA), a thimidin-kináz (TK), a DNA polimeráz (DP) a ribonucleotid reduktáz (RR), aDNA-ze és a Z transzaktivátor protein (Zta) egyre érzékenyebb detektálást biztosít. A keringő, EBV DNS és/vagy EBV RNS (BamH1-W, EBERs, EBNA1) mennyisége is meghatározható. A

„*quantitative-PCR*” (Q-PCR) módszer érzékenysége eléri a 96%-ot (5). Az EBV-ellenes-antitestek más fej-nyaki tumorban szenvedő betegek szérumban is megjelenhetnek, de titerük az NPC-s betegek esetében lényegesen magasabb (105).

A daganatban az EBV genom jelenléte is igazolható, ami különösen az endémikus régiókban élőkre jellemző (94, 160). A EBV-DNS kimutatása (65, 80) jól használható a diagnosztikában és a betegség aktivitásának követésében (39, 100). Lin és mtsai szerint (94) EBV-LMP1 gén NPC-s orrgarati minták közel 100%-ában jelen van (18).

Az EBV és a lymphomák közötti kapcsolat legismertebb példája a Burkitt-lymphoma, amiben gyakorlatilag csak EBNA1 expresszálódik. E mellett elsősorban az AIDS-hez kapcsolódó non-Hodgkin lymphomákban (NHL), Hodgkin-lymphomákban (HL: lymphocytadús-, nodularis sclerosisos- és kevert sejtes formái), posttranszlációs lymphoproliferatív betegségekben (PTDL), X-hez kötött lymphoproliferatív kórképekben (XLPD), valamint perifériás T-sejtes NHL-ben (27, 58, 65, 66, 68, 82).

A családi halmozódást mutató NPC-s megbetegedések legnagyobb gyakorisággal a kínaiak között lelhetők fel és csak szórványosan fordulnak elő más etnikai csoport tagjai között. Jellemző, hogy az endémikus területekről a nem-endémikus régiókba elvándorlókban továbbra is gyakrabban fordul elő a megbetegedés, ezzel is bizonyítva a genetikai faktorok jelentőségét (12, 71). A következő generációkban (az első, és a további leszármazottak) már alacsonyabb az előfordulási arány, ami rávilágít a környezeti faktorok genetikai tényezőket módosító szerepére (56).

Az angol nyelvű szakirodalom szerint a nem-endémikus területeken előforduló családi halmozódású NPC-s esetekben (6, 10, 22, 27, 31, 42, 43, 47, 67, 68, 84, 92, 101, 106, 117, 128, 137, 140, 158, 159) a betegek 2/3-a férfi. Ez konzisztens a megbetegedésre általában jellemző férfi:nő aránnyal. A szöveti kép WHO III. típusú, ez az EBV-vel leginkább összefüggésbe hozható szövettani típus.

Betegeink 1/3-a a diagnózis felállításakor 30 évnél fiatalabb volt. Ennek egyik lehetséges oka, hogy a fiatal korcsoportok által kedvelt zárt közösségeken belül könnyebben terjed az EBV. Feltehető, hogy a betegség felső légúti hurut szövődményeként alakult ki. Az EBV jelenlétére utaltak a pathognomicus szerológiai eredmények.

Az általunk tanulmányozott két betegben sikerült szövettani metszetekből kimutatni az EBV jelenlétét. Nem-endémiás területeken előforduló családi halmozódású esetekben ezt elsőként mutattuk ki. Ma már a korábbi megfigyeléseket integráló elképzeléssel rendelkezünk az EBV fertőzés és az NPC kialakulásának molekuláris mechanizmusáról (**30. ábra**).

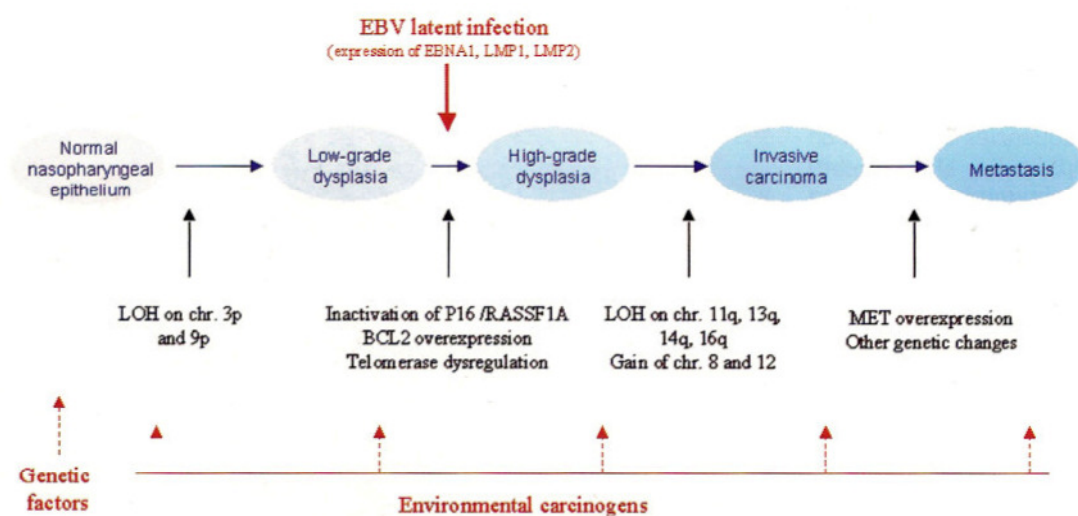


Fig. 2.20A Multistep evolution of nasopharyngeal cancer.

30. ábra Az NPC kialakulásának többlépcsős modellje (5)

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, 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, a **2. esetben** 1 évvel később ismerték fel a daganatot és az előrehaladottabb stádium kedvezőtlen prognózist jelentett.

Az irodalom adatai szerint az NPC-s populációban más rosszindulatú daganatok (acut, nem lymphocytás leukaemia, myeloma multiplex, agydaganatok, gyomor- és vastagbél adenocarcinoma, melanoma malignum, nyelvgyöki- és emlődaganat) is nagyobb gyakorisággal jelentkeznek (12, 27, 47, 68, 128), ami arra utal, hogy ezekben a betegekben genetikailag meghatározott daganatos „predispositio” áll fenn.

4. 2. A PET szerepe az orrgarattumorkok kivizsgálásában és terápiájában

Primer diagnosztika, lokális recidívák kimutatása, staging/ restaging

NPC-ben a PET-vizsgálatokat az életképes daganatszövet kimutatásának, nagyságának meghatározásán kívül az is indokolja, hogy más módszerek kevésbé érzékenyek arra, hogy a rekesz feletti régiók nycs-it (méret alapján, „anatómiailag”) megítélhessük.

Az NPC kiterjedtsége az esetek jelentős részében viszonylag könnyen megítélhető. A tumor sokszor sima felszínű nyálkahártya bedomborodásként látható. Az orrgarati régióban jelentkező, nem fekélyes, körülírt szövettöbbség fel kell vesse az NPC gyanúját. A stádium

megítélésében nem nélkülözhetők a direkt és indirekt tükrözések, valamint a nyaki nycs-régiók áttapintása. A betegség terjedési útvonalainak és az áttétképzés regionális szabályszerűségeinek ismerete segítheti az első vizsgáló orvost a gyakorta meglévő típusos klinikai tünetek helyes értelmezésében (152).

A pontosabb kórisme felállításához az orvostudomány diagnosztikai módszereinek fejlődése óriási mértékben hozzájárult. Az emberi test anatómiáját megjelenítő képalkotó eljárások (konvencionális röntgendiagnosztika, tomográfia) mellett ugrásszerű változást jelentettek azok a módszerek, melyek lehetővé tették a szervek működésének megjelenítését.

A *szummációs képalkotás*on alapuló eljárásokat a technika fejlődésével a legmodernebb **metszetképalkotó eljárások** váltották fel. Ezek közül rutinszerűen négyet alkalmazunk: komputer tomográfia (CT), mágneses rezonancián alapuló képalkotás (MRI), „Single Photon Emission Tomography” (SPECT) és a pozitronemissziós tomográfia (PET).

A fej-nyaki régió megítélésében nagy segítséget jelent a nagy felbontóképességű CT/MRI-vizsgálatok rutinszerű alkalmazása. Az elváltozások közötti biztos differenciálás jól képzett CT/MRI-diagnosztá számára is nehézséget jelenthet. Gyakran szembesülünk a hagyományos diagnosztika eredménytelenségével. A nehézségeket növeli, hogy az orrgaratban viszonylag gyakoriak az occult elváltozások. Ennek a régiónak minden részletre kiterjedő átvizsgálása gyakorlott szakember számára is teljes összpontosítást igényel. Ugyanakkor a nyálkahártyában terjedő kicsiny elváltozások a hagyományos képalkotó vizsgálatok során rejtve is maradhatnak. Ezért nagy jelentőségű minden olyan diagnosztikai módszer, amely bármilyen többletinformációt nyújt.

A CT és az MRI a test anatómiai struktúráit jó felbontású képként jeleníti meg. A CT alapja az emberi test különböző szöveteinek eltérő röntgensugár-elnyelő képessége. Így kiválóan alkalmas csontok és lágyrészek struktúráinak, valamint a szövethatárok ábrázolására.

Az MRI-vel elérhető szövetek közötti differenciálás alapja, hogy eltérő számban találhatók bennük radiofrekvenciás hullámmal gerjeszthető atommagok (O, H). Erre alapozva legjobban (nagy felbontással és részletgazdagon) a lágyrészek, illetve az idegrendszer ábrázolhatók.

A SPECT és a PET a korszerű funkcionális képalkotó eljárások közé sorolhatók. Térbeli felbontóképességük kisebb (4-20 mm), ezért anatómiai információtartalmuk csekélyebb, mint a CT/MRI-vel nyerhető képeké. Alkalmasak viszont a szövetek/szervek anyagcseréjének tanulmányozására, ez az információ háromdimenziós képként megjeleníthető.

Ehhez szükség van gamma-sugárzó, illetve pozitront kibocsátó izotóp(ok) szervezetbe juttatására. Az előállított képek az izotóppal jelölt molekulák eloszlását tükrözik.

A PET érzékenysége nagyobb, mint a SPECT-é és jó a térbeli felbontóképessége is. A PET képes biokémiai és élettani folyamatok élő szervezeten belüli mérésére, térbeli leképezésére/megjelenítésére. Előnye az is, hogy segítségével a vizsgált anatómiai régióban zajló folyamatokról többé-kevésbé pontos mennyiségi információk is nyerhetők. Így alkalmazási területe felöleli az onkológiai WB vizsgálatok jelentős részét.

A metszetképalkotó eljárások (CT/MRI) mellett a PET is egyre hangsúlyosabb szerepet kap az NPC kórismézésében (79), az első átvizsgálásban, az onkoterápia megválasztásában és hatásának mérésében, a residuumok, valamint a recidívák korai kimutatásában (103, 119).

Egyes szerzők szerint a fej-nyak területén elhelyezkedő primer tumor kiterjedése optimálisan vizsgálható CT-vel és MRI-vel. Véleményük szerint, ha a primer tumor nagyon kicsi, infiltrálva terjed és csak minimális elváltozásokat okoz az orrgaratban, valamint ha az NPC 1-2 cm-nél nagyobb, de intracranialisan terjed, akkor kontrasztanyag MRI-vizsgálatot kell választani. A PET-vizsgálatokat elsősorban a recidív tumorok és a kis nyacsáttétek kimutatására javasolják, miután az onkoterápiát követően 2-3 évvel kialakuló lokális kiújulások legoptimálisabban MRI-vel és PET-tel tanulmányozhatók (157).

Mások a PET-et tartják leginkább érzékenynek a helyi folyamat megítélésében és magas specificitásúnak a távoli terjedés kimutatásában, mivel a pozitív PET-CT leletek korrelálnak a betegség kimenetelével is (163).

Stack és mtsai szerint (138), NPC-ben az FDG-PET a leghatékonyabb képalkotó módszer mind a primer, mind a recidív tumorok kimutatására. Ez különösen igaz, ha az elévzett sebészeti beavatkozás vagy a sugárkezelés módosítja a normális anatómiai viszonyokat. Hasonlóan jól használható akkor is, ha primer tumor után kutatunk a fej-nyaki régió rejtett területein. PET-vizsgálatokat, primer NPC detektálására 100%-os szenzitivitással és 97%-os specificitással használtak (138).

Egyes szerzők szerint a PET 100%-os szenzitivitással és specificitással bír a legnagyobb beteganyagot jelentő III-IV. stádiumú FNYT esetekben, ha az előzetes kezeléssel elért teljes remisszió idején recidívát keres a vizsgáló. Megállapításaik szerint ilyenkor a PET szenzitivitása nagyobb, mint a konvencionális vizsgálóeljárásoknak és a fizikális vizsgálatoknak együttvéve (96).

Kao és mtsai vizsgálták, hogy az NPC recidíváinak felismerésére a CT vagy a PET alkalmasabb. 36 NPC-s beteget vizsgáltak 4 hónappal sugárterápia után. Összehasonlították

a SUV-értékeket benignus elváltozásokban és recidívákban. Megállapították, hogy a PET érzékenyebben jelzi a recidívákat, mint a CT. A talált SUV-értékek alapján a jó-, és rossz-indulatú elváltozások elkülöníthetők (76). Recidív NPC felismerését vizsgálva hasonló eredménnyel járt az MRI és PET hatékonyságának összevetése is (108, 151).

A PET különösen hatékony a kiújulások kimutatásában, ha az anatómiai viszonyok az alkalmazott onkoterápia során torzulnak. Több közlemény szerint a PET szenzitivitása a recidívák kimutatásában 92% és 100% között, a specificitása pedig 61% és 96% között mozog.

A PET a fej-nyak területén sokszor évek múlva kialakuló második primer tumor(ok) kimutatásában szignifikánsan jobb módszer, mint a konvencionális eljárások. Főleg akkor volt ez meggyőző, ha az elváltozások igen kicsik voltak, illetve a már kezelésben részesített területen helyezkedtek el és a fizikális vizsgálatok, valamint a konvencionális eljárások nem jártak sikerrel (141).

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). 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. Megállapítottuk, hogy a PET-el, illetve a CT/MRI-vel mért primer tumor méretek közötti eltérés átlagosan 1-4 mm volt. Tehát PET-el többnyire nagyobbnak 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 -metionin-nal lokális recidívát kimutatni.

A fej-nyak régió tumoraira jellemző és állandó problémát jelent az igen gyakori **occult elváltozások** felismerése. Greven és mtsai 13 fej-nyak lokalizációjú esetet tanulmányoztak, de mindössze csak 1 esetben sikerült a PET segítségével kimutatni occult primer tumort, egyidejűleg 6 ál-pozitív lelet fordult elő (51). Más tanulmányok a PET-et effektívnek találták az ismeretlen primer tumorok lokalizálásában (3, 72, 126, 141). Egyes közlemények beszámolnak arról is, hogy occult primer tumor kutatása közben, az esetek többsé-

gében, PET-el a daganatos és lobos/reaktív laesiók elkülöníthetők, melyek más módszerekkel vizsgálva sokszor ál-pozitív eredményt adnak (83). Ezzel egyetértenek azok is, akik szerint a fej-nyaki területen elhelyezkedő rosszindulatú elváltozásokat PET-el lehet elkülöníteni a nehéz differenciális diagnosztikai problémát jelentő hyperplasticus lymphogen elváltozásoktól. Érthető tehát, hogy a fej-nyak régió tumorainak elsődleges keresésére, a gondos fizikális átvizsgálás mellett, endoscopyt, szövettani mintavételt és a metszetképalkotó eljárások alkalmazását (CT/MRI/PET) javasolják (138).

Saját beteganyagunkban, az orrgaratban látható szövetszaporulat és a megnagyobbodott nyaki nycs-ókat magyarázó, occult primer tumor kutatásakor a többszöri eredménytelen próbaexcísiót 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, gyulladás) igazoltak. Tapasztalataink szerint a PET-vizsgálatok effektívnek bizonyultak az orrgarati elváltozások differenciális 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, melyeket szokás direkt-, lymphogen-, haematogen- és különleges (nem szokványos) kategóriákba sorolni.

Lokális terjedés

Az orrgarattumорок **direkt terjedési** formái a következők:

Lateralis: parapharyngealis tér → masticator tér → parotidealis tér

Lateralis-posterior: carotis tér → carotis csatorna

Superior-medialis: foramen lacerum → sinus cavernosus (II-VI. agyidegek)

sinus sphenoidalis, ékcsont testén át → sella régiója

Superior-lateralis: masticator tér → foramen ovale (V/3) → sinus cavernosus

középső scala

carotis csatorna → fossa jugularis → hátsó scala

Posterior: retropharyngealis tér → prevertebralis tér → paraspinalis tér →

gerinccsatorna

Anterior: orrüreg, rostasejtek

pterygoideus patkó → fossa pterygopalatina → arcüreg

Inferior: mesopharynx → lágyszájpad → tonsillaágy → szájfenék →

submandibularis tér

Nyirokcsomó terjedés

A **lymphogen** terjedés a nyak nyirokereinek és nyacs-inak beszűrésében nyilvánul meg (109). Mivel az orrgarat submucosalis nyirokhálózata rendkívül gazdag, ezért nagyon gyakran a betegség első jele a nyacs-áttét megjelenése. A diagnózis felállításának időpontjában a nyacs-k 60-85 %-ban érintettek; 40-50%-ban mindkét oldalon.

Leggyakrabban a felső, mély nyaki nyacs-k közül a jugulo-digastricus; illetve a hátsó cervicalis lánc és a középső parajugularis nyacs válik érintetté. Az orrgarat mucosájából antero-posterior irányban a nyirok a parapharyngealis vagy a retropharyngealis térben lévő nyacs-csoportba áramlik. Innen egyrészt a hátsó nyaki háromszögben lévő nyacs-kba jut, melyek összeköttetésben állnak a supraclavicularis nyacs-kal. A nyirok másrészt a jugularis nyirokutakon lefelé a jugularis mentén a supraclavicularis régióba kerül, ahonnan a ductus thoracicus, illetve a truncus lymphaticus dexter felé áramlik. A supraclavicularis nyacs-k kapcsolatban vannak az axillaris és a mediastinalis nyirokrégiókkal, melyek retrográd úton válhatnak érintetté.

Általánosságban megállapítható, hogy az 5-10 mm-nél kisebb nyaki nyacs-ók CT-vel nem láthatók, holott gyakran (40%) az áttétet hordozó nyacs-ók kisebbek (54, 116, 144).

Az ún. „Német Konszenzus”-ban tett megállapítások szerint a FNYR nyacs-áttéteinek kimutatására a PET kiválóan alkalmas. Ezt a következtetést 325 beteg vizsgálatának eredményeire alapozva vonták le, megállapítván, hogy az ilyen PET-vizsgálatok szenzitivitása 87-90% között-, specificitása 80-93% között mozog (122). Ezzel korrelál Weber közlése: „A PET-vizsgálatok nélkülözhetetlenek a kis nyacs-áttétek megítélésében.” (136) Az irodalmi adatok alapján az FDG-PET-vizsgálatok 90 perccel a tracer beadása után a legalkalmasabbak nyaki nyacs-áttétek kimutatására (11).

McGuirt és mtsai 49 nyaki nyacs-áttétellel bíró fej-nyaki tumoros beteg esetében hasonlították össze a klinikai vizsgálat, a CT és a PET eredményeit. Azt találták, hogy a PET és a CT eredmények az esetek 84%-ában korreláltak és mindkét módszer megbízhatóbbnak bizonyult a klinikai vizsgálatnál (71%) (102). Hasonló megállapítást közöltek Benchaou és mtsai (7): az FDG-PET-vizsgálat szenzitivitása a CT-hez hasonlóan magasabb, mint a tapintási leleteké. Véleményük szerint az FDG-PET-vizsgálatok kellően magas specificitással rendelkeznek a nyaki nyacs-áttétek kimutatásában.

Kao és mtsai (76) 18 NPC-s betegben FDG-PET-tel és CT-vel az áttétre gyanús nyaki nyacs-kat vizsgálták. A pontos diagnózis bizonyítására biopsziát is végeztek. Az FDG-PET képeken a SUV értékek alapján különbséget találtak a jó-, és a rosszindulatú nyacs-elváltozások között. A vizsgált 90 nyacs-ból 11-et PET-tel igen, CT-vel viszont nem sikerült kimutatni. Mindössze egy PET-vizsgálattal negatívnak tűnő nyacs-ban jelzett a CT pozitívitást. A PET eredmények alapján 5 beteg TNM státuszát rosszabb kategóriába kellett sorolni („upstaging”). A CT-vizsgálatokhoz képest, a nyacs-áttétek kimutatására az FDG-PET érzékenyebbnek bizonyult. Azt is megfigyelték, hogy a PET-tel előállított „metabolikus” képeken gyakran lehet látni daganatszövetre utaló, kórosan magas aktivitást infiltrált, de „patológias méretet” el nem érő nyacs-ókban is. Ez leggyakrabban laphámrákok (korábban gyakran lymphoepitheliomának nevezett daganatok) áttéteire volt érvényes. Beteganyagukban az esetek egy részében az ily módon nyert stádium-megállapítás előrehaladottabb betegséget igazolt a konvencionális vizsgálóeljárások eredményeihez képest (76).

Saját anyagunkban összehasonlítottuk, hogy hány 1 cm-nél nagyobb nyaki nyacs ismerhető fel a különböző vizsgáló eljárásokkal. Azt találtuk, hogy 2 esettől eltekintve, a többiben az UH-gal, CT-vel, illetve MRI-vel „látott” nyacs-ók száma egyezik (átlagosan 0-4 darab között). 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 áttéteket, mint a más eredetű FNYT-ok. Az NPC távoli áttétei legnagyobb gyakorisággal a májban, csontokban, tüdőkben, valamint az axillaris-, mediastinalis-, medence-, illetve inguinalis régiókban lelhetők fel. Szövettanilag a differenciálatlan típusba sorolt NPC csontáttétei gyakoribbak, mint a tüdőáttétek. Az áttétek létrejötte elsősorban a nyaki nycs-státusszal van szoros összefüggésben (N0 esetén 17%-ban, N3 mellett már 74%-ban kell számolni távoli áttétekkel), ezért a kezelés megtervezése és a prognózis lehetőleg pontos megítélése érdekében a staging korrekt meghatározása elengedhetetlen.

Ng SH és mtsai (108) 101 NPC-s betegben MRI-vel és PET-tel tanulmányozták a folyamat kiterjedését. MRI-vizsgálatokban - a nycs-áttétek kialakulásában – a nagyság, a necrosis kialakulása és az extracapsularis terjedés tűnt meghatározónak. FDG-PET képeken a nycs-ban megjelenő, a környezettel összehasonlítva azt meghaladó mértékű tracer-akkumuláció a metastasisok kialakulása szempontjából pathognomicusnak bizonyult. 89 betegben találtak nycs-áttéteket. A pozitív retropharyngealis nycs-ók száma kisebb volt, mint a cervicalis láncban elhelyezkedőké (82% vs. 95,5%). Supraclavicularis régióban elhelyezkedő áttétek a betegek 22,5%-ában voltak kimutathatók. Mediastinalis és abdominalis nycs-áttétek az összes beteg 4,5%-ában, ill. 3,4%-ában jelentek meg. Ezekben az esetekben a supraclavicularis nyirokrégió is érintett volt. Megállapításaik alapján, NPC-ben a PET és az MRI kombinálása igen hatékony eszköz az áttétes nycs-ók kimutatására (108).

Más szerzők 140 olyan NPC-ben szenvedő beteg anyagát elemezték, akik mellkas röntgen-vizsgálata, máj UH-ja és csontizotóp-vizsgálata negatív volt. A távoli metastasisokat FDG-PET-tel keresték és az eljárást ebből a szempontból 100%-ban érzékenynek (szenzitivitás) és 86,9%-ban specifikusnak találták. A legnagyobb számban mediastinalis áttéteket találtak (8 esetben), ezt követték a tüdő-, a máj-, és a csontáttétek (5 betegben), valamint az egyéb nycs-ókban lévő (3 betegben) metastasisok. Megállapították, hogy az FDG-PET-vizsgálatok NPC-s betegekben nagyon fontosak az occult távoli áttétek kimutatásában, különösen N2-3 nycs-státuszú esetekben (166).

Ezekkel, a nagy beteganyagon tett megállapításokkal jól egyeznek a **saját beteganyagunkban** szerzett tapasztalatok. Anyagunkban mediastinalis nycs-áttétek N2-3 nycs-státuszban voltak jellemzően megfigyelhetők. A PET tracer dúsító mediastinalis nycs-ókat sem CT-vel, sem MRI-vel nem sikerült detektálni, 3 betegünkben csak a PET-vizsgálat segítségével sikerült a mediastinalis nycs-áttéteket kimutatni. Megállapítható, hogy az FDG-PET-vizsgálat a legoptimálisabb a rekesz felett elhelyezkedő nycs-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 a stádium-meghatározásban is nagy segítséget jelentett. A PET-tel vizsgáltak közül 5 betegben (45%) a stádium beosztást súlyosabbra-, 1 esetben (9%) enyhébbre korrigáltuk és az 5 beteg kezelési tervét is módosítani kellett.

Különleges terjedésként írják le a diffúz és nodularis lymphatikus bőrinfiltráció képében terjedő NPC-t, valamint a ritkán jelentkező intravascularis terjedést, amely leggyakrabban a v. jugularis internában jön létre. Mediastinalis nycs-, illetve távoli áttétek jelenlétére utalhatnak paraneoplasias szindrómák: hypertrophias osteoarthropathia, ismeretlen eredetű láz és leukemoid reakció stb. (18, 134).

Képfúzió a 3D-tervezéshez

Az NPC kezelése történhet csak külső sugárkezeléssel, illetve kemoterápiával kombinálva. Mindkét forma választásakor tisztában kell lennünk a potenciális nehézségekkel.

Ebből a szempontból meghatározó, hogy irreguláris tervezési céltérfogat (PTV) besugárzását kell elvégezni. Ez csak több, jelentős méretű mezővel oldható meg (orrgarat és a nyaki nyirokrégiók egy része), melyeken belül kifejezett a szöveti inhomogenitás (lágyszövetek, csont, levegő).

A besugárzott térfogatban és közvetlen környezetében különösen sugárérzékeny, ún. „kritikus” szervek találhatók (pl. szemlencse, agyidegek, gerincvelő, temporális lebeny stb.). Sarkalatos pontja a kezelésnek az is, hogy a mezők szétválása aluldozírozást, összecúsúsása pedig túldozírozást eredményez(het).

Az NPC kezelésekor, sugárbiológiai szempontból elsődlegesen védendő a gerincvelő és a szemlencsék. A gerincvelő és a szemlencsék mellett, a korai és késői mellékhatások veszélye alapján „kritikus”-nak számít(anak): mindkét belső- és középfül, az agytörzs, a

hypophysis, a temporo-mandibularis ízületek és mandibulaszárazak, a chiasma opticum, a temporalis lebenyek és a parotisok. A kritikus szervek sugárkárosodását meglehetősen jellegzetes tünetek jelzik, ezek megjelenése meghatározott dózis(ok) „túllépésekor” várható. Leggyakoribbak az endokrin működési zavarok, szájszárazság, trismus, caries képződés, mucositis, otitis media, epidermitis.

Fontos megjegyezni, hogy a FNYR-ban végzett diagnosztikai tevékenységet jelentősen nehezíti, hogy bizonyos radiodiagnosztikai módszerekkel (SPECT, PET) erre a régióra az anatómiai részletek ábrázolásának „szegénysége” jellemző, ami különösen nehezíti a metszetképek értékelését. Ennek ellensúlyozására CT/MRI/PET-képfúziót lehet alkalmazni.

Wang és mtsai (153) a fent említett nehézség áthidalására a fej-nyak tájéki tumoros betegek vizsgálatát és kezelését a módszerhez adaptált markerekkel jelzett maszkban végezték, majd regisztrációt és képfúziót alkalmaztak. A céltérfogatot és a kezelés szempontjából kritikus szerveket jelölték. Kezelés után a betegeket 6-8 hetente ellenőrizték. Azt találták, hogy a CT/PET-képfúzió eredményeként a betegek jelentős részében (44%) változott a priméren csak CT-vizsgálati eredményeken alapuló staging. Fontos adat az is, hogy az általuk alkalmazott CT/PET-képfúzió alapján a GTV pontosabban lokalizálható (153).

Mások NPC-ben a CT/PET-képfúzió alkalmazását javasolják az életképes daganatszövet pontos körülhatárolására és a környező ép struktúrák védelmére. Szerintük a regisztrációs és képfúziós technikával a 3D-alapú CTV-PTV kijelölés a fej-nyak területén mindössze 6,1-9,7 mm-nyi tévedést okozhat (120), amely nagy pontosságú kezelést tesz lehetővé.

Correia és mtsai (28) 63 FNYRT-ban szenvedő beteg CT-, és FDG-PET-vizsgálata kapcsán gyűjtött tapasztalataikról számoltak be. A képfúzió indikációs körének meghatározásakor a következőket sorolják fel: CT-vel és egyéb vizsgálómódszerekkel nem detektálható primer tumor kiterjedésének kezelés előtti meghatározása (2 beteg: 3,2%); kezelés után visszamaradt (residualis) tumor detektálása (6 beteg: 9,5 %) és recidiváló tumor kizárása (55 beteg: 87,3%). Nagy jelentőségű, hogy a fuzionált CT/PET-képeken kimutatható volt a más vizsgálóeljárásokkal nem detektálható primer tumor, illetve bizonyos esetekben a folyamat mediastinalis terjedése is. Ezekre önmagában a CT-vizsgálat nem volt képes. Megállapították, hogy a CT/FDG-PET-képek fúziója könnyebbé teszi az anatómiai lokalizációt (primer elváltozás, a folyamat terjedése) és nagyobb effektivitással mutatja ki a residualis és recidív tumorokat, mint a CT-vizsgálat önmagában.

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 lehet 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 vált a metszetképeken detektálható nyacs-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 képalkotóeljárásokkal 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 nyacs-k, mediastinalis terjedés), mind a terápia hatékonyságának nyomon követésében alapvető jelentőségűnek bizonyult. Nagy előrelépést jelentett a DE-OEC PET Centrum munkatársai által fejlesztett program, mely alkalmas a különböző metszetképalkotó eljárással nyert képek regisztrációjára és az eltérő eredetű metszetképek (CT/PET) fúziójának megvalósítására (35).

A 3D-konformális besugárzás-tervezés bevezetésével, illetve tökéletesítésével szeretnénk a következőket megvalósítani: *(i.)* a céltérfogat homogén besugárzása; *(ii.)* a normális szövetek toxicitásának csökkentése; *(iii.)* az előzővel összefüggésben a késői sugárkárosodások megelőzése. A metszetképalkotó eljárásokkal (CT/MRI/PET) nyert eredmények körültekintő 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.

A FNYRT-os betegek kezelési tapasztalatainak korábbi PET elemzései jórészt a radioterápia utáni helyzettel foglalkoztak (40, 50, 52, 83, 97, 103, 111, 121, 142, 147). Ismeretek közlések, melyek a fent említett kérdésfelvetést a PET és CT/MRI összehasonlító értékelésével (hatékonyság-elemzések) egészítették ki (75, 151).

Egyes szerzők a különböző lokalizációjú FNYRT-ok kimutatásában, kiterjedésük megítélésében (stage) a PET-vizsgálatok specificitását és szenzitivitását 90%-nál nagyobb-

nak ítélik a diagnosztikai eljárásokban csakúgy, mint a folyamat követésében (64, 83). Fejnyaki tumorok esetében a metszetképkalkotó eljárások jó hatásfokkal alkalmazhatók a FNYRT-ok kemo-, és a radioterápia hatásainak megítélésében és az onkoterápiát követő kontroll („follow up”) vizsgálatokban (83).

Saját anyagunkban az onkoterápia kialakítása során a PET-vizsgálatok eredményeit 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 (109, 157). A bizonyított távoli áttétek kezelésére a lokális sugárterápia értelemszerűen elégtelen, felismerésük indokolja a szisztémás kemoterápiát (2, 16, 17, 45, 162, 163). 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 sugározni kell, ahol a PET kórosan magas aktivitást jelez.

Megállapíthattuk, hogy a daganatszövet metabolikus aktivitásának megjelenítésével becsülhető a rosszindulatú elváltozások növekedési üteme („klinikai progressio”). Ez egybevág Halfpenny és mtsainak megállapításával (54), akik 73 beteget vizsgálva következtettek arra, hogy magasabb FDG-felvétel a kedvezőtlenebb kimenetelt jelzi és ezek a betegek agresszívebb onkoterápiára szorulnak. NPC-s betegeink gyorsan növekvő tumora fokozottan akkumulálta a glükózanalógot (FDG), az alacsony malignitású tumorok „glükóz”-felvétele csekély volt. Ez lehetővé tette a malignitás mértékének (gradus) becslését, 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 csökkenése a klinikai regresszió jele. Az onkoterápia idejében végzett PET-vizsgálat segít a terápia hatékonyságának, a terápiás válasz mértékének értékelésére is, hiszen a daganatos terület csökkenése előtt jelentkező alacsonyabb metabolikus aktivitás pozitív terápiás választ tükröz.

Ezek a megfigyeléseink megegyeznek Courtois és mtsai (29), valamint Stack és mtsai (138) megállapításaival, akik FNYT-okban vizsgálták a daganatszövet metabolikus aktivitását és leírták, hogy a CT-, és az MRI-vizsgálat nem helyettesítheti a PET-módszert. Az utóbbi a legalkalmasabb a primer tumor és a nyacs-áttétek méretének, strukturális változásainak, és metabolikus aktivitásának követésére. Szerintük is az FDG-PET-vizsgálat a legha-

tékonyabb az onkoterápiára adott válasz korai megítélésében, a kezelés utáni panaszok differenciális diagnosztikájában, valamint az esetleges kiújulások detektálásában (29, 138). Megállapításaik egyeznek sajátjainkkal, miszerint PET-vizsgálattal nagy biztonsággal különíthető el a terápia hatása a daganat kiújulásától. Lényeges, hogy **a kontroll PET-vizsgálat idejének adekvat 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 eszköz a PET. Az FDG-PET segítségével a **residualis (és/vagy recidív) daganat** jó hatásfokkal kórismézhető (20), a módszer más képalkotó eljárásoknál érzékenyebb, e miatt korábban jelzi a recidívát (108, 127).

Még összetettebb a korábbi kezeléseket követően kialakuló viszonyok értékelése, ha a műtéti beavatkozások nyomán létrejövő hegek és deformitások, a sugárkezelés maradványtünetei és a következményes gyulladásos folyamatok is nehezítik a lokális-regionális status megítélését (103). A szinte törvényszerűen jelenlévő, terápiát követő panaszok nem specifikusak, nem pathognomicusak 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. A 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 műtetet és/vagy a sugárterápiát követő hegek, továbbá a krónikusan gyulladt szövetek is fokozottan halmozzák a tracet! Ezek a jelenségek, elsősorban intenzitásuk alapján, kellő gyakorlattal elkülöníthetők a tumor relapsusának jeleitől. Ezeket a megfigyeléseket egyéb vizsgálómódszerek segítségével is sikerült alátámasztani.

Fenti megállapításaink megegyeznek Terhaard és mtsai összegzésével (147), akik szerint az FDG-PET-vizsgálat képes különbséget tenni a lokális kiújulás és a sugárkezelés utáni effektusok között. Véleményük az, hogy amennyiben a radioterápia után recidíva gyanúja jelentkezik, akkor a folyamat természetének tisztázására elsődlegesen alkalmazandó módszer a PET.

Stack és mtsai is hasonló véleményen vannak (138). Szerintük az FDG-PET-vizsgálat nemcsak a primer tumorok diagnosztizálásakor jó hatékonyságú módszer, hanem a residuumok és a recidívák kimutatása mellett alkalmazható olyan betegek követésére is,

akikben a normális anatómiai viszonyok sebészi kezelés és/vagy irradiatio miatt módosulnak, torzulnak. A PET képes megkülönböztetni a kezelési artefaktumokat a residuumoktól és recidívaktól, az utóbbiakat hamarabb képes detektálni, mint más konvencionális vizsgálóeljárások.

Beteganyagunkban 9 betegben 17 alkalommal végeztünk PET-vizsgálatot a terápia hatásának le mérésére, 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 távoli áttétek kimutatásában, az occult elváltozások, residuumok és recidívák megítélésében, valamint a terápia hatékonyságának le mérésében. Alkalmazása mindenképpen ajánlott a CT/MRI-képalkotás eredménytelensége vagy bizonytalansága esetén (26, 165).

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 kezelési módok 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 (90, 110).

NPC-ben a primer tumor és az occult elváltozások azonosítása, a pontosabb stádiummegállapítás, a komplex onkoterápiára adott válasz mérése, a residuumok és a recidívák korai kimutatása racionálisabb kezelési stratégiát tesz lehetővé, ami várhatóan javítani fogja a túlélési eredményeket.

A kezelt NPC-k több mint fele az első két éven belül, míg kb. 10%-a az első kezelést követően, évekkel később, akár 5 év eltelte után is recidivál. A későn kiújuló esetek hátterében felmerül a lassú tumor növekedés, a késői diagnosztizálás, de lehetséges *de novo*, „második primer NPC”, amire lehetőséget ad(hat) a virális reinfekció. Más szöveti típusú

(elsősorban sarcomatosus) daganatok a korábbi sugárkezelés következményeként alakulhatnak ki. Felismerésük idején ezek a daganatok nagy %-ban korai (T1N0M0) stádiumúak.

Az NPC-re, az ismert agresszivitás mellett, jellemzőnek tekinthető a krónikus klinikai lefolyás is. Figyelemre méltó, hogy ezek a betegek a többszöri lokális recidívát kísérő, lokálisan-regionálisan progrediáló betegségben halnak meg. Ritkán fordul elő, hogy a közvetlen halálok a távoli áttétekben kereshető. A lokális és regionális propagatio hátterében igen gyakran a mezőtévesztés, vagy az első sugárkezelésnél a konvencionális frakcionálásal alkalmazott alacsony összdózis (< 67 Gy) áll.

Elmondható, hogy az NPC aluldozírozása élő problémát jelent a hazai sugárterápiás gyakorlatban is. Ezért a közeljövőben ésszerűnek látszik az NPC kombinált kezelési modalitásainak nemzetközi elveken alapuló protokolljainak hazai kidolgozása.

4. 3. Sugárbiológiai vizsgálatok

A PET szerepe a radiogen mellékhatások tanulmányozásában

Az NPC sugárkezelésekor gyakorlatilag mindig számolni kell az irradiatio korai mellékhatásaival (nyálkahártya- és bőrgyulladás, xerostomia, dysphagia, gége-oedema). A késői mellékhatások közül a különböző idegrendszeri komplikációk mintegy 13%-ban fordulnak elő.

A sugárterápia legrettegettebb szövődménye a radiogen myelopathia, mely szerencsére – a megfelelő besugárzási technika alkalmazásakor és a besugárzási mező ellenőrzésekor – ritkán fordul elő. Nagyobb sugárdózis hatására permanens sugárkárosodás és következményes gerincvelői harántlézió alakul ki, aminek előfordulási gyakorisága 0,2-18% (medián 2%) (85, 149). Ez a mellékhatás megelőzhető, ha a gerincvelő sugárterhelése nem haladja meg a 40-45 Gy dózist (napi frakció 1,8-2 Gy).

A gerincvelősérülés kevésbé súlyos formáját jelzi a Lhermitte-tünet (LT). Eredetileg sclerosis multiplex kapcsán írta le Lhermitte, francia neurológus (SM-ben, 3%-ban észlelik [53]), onkológiai betegekben leggyakrabban, fej-nyaki tumorok besugárzása után alakul ki. A tünet lényege, hogy a nyak előrehajtása, vagy a törzs előredöntése kellemetlen, „elektromos érzést” okoz a gerinc mentén, ritkábban a végtagokban és a törzsben. Patológiai alapja a sensoros kötegek demyelinizációja, melyet a kilépő sensoros ideggyökök duzzanata kísér. Tipikusan a sugárkezelés befejezése utáni 1-3 hónapban jelentkezik és a tünetek legtöbbször 6 hónap alatt spontán eltűnnek. Átmeneti és permanens formája ismert, az előbbi előfordulása gyakoribb. Kialakulásában szerepet játszik a sugárkezelés során a gerincvelőre kiszolgáltatott össz-dózis és az egyszeri frakció nagysága. A LT kialakulásának

valószínűsége <50 Gy, illetve >50 Gy össz-dózisnál 3,3%, illetve 8%, míg <2 Gy, illetve >2 Gy egyszeri frakciódózisnál 3,4%, illetve 10% (41).

Az orrgaratrákos betegek sugárterápiájának hatását a lassan (hónapok, hetek) megújuló, késői típusú szöveti károsodásokat szenvedett szövetekben tanulmányoztuk. Ezek közül legjelentősebb a központi idegrendszer, ezen belül a gerincvelő sugársérülésének vizsgálata.

A gerincvelő sugárkárosodásának kritikus sejtjei mai ismereteink szerint az oligodendroglia-, és az endothelsejtek, valamint a neuronok. Az oligodendroglia- és endothelsejtek sérülése a fehérállomány-, a neuronok sérülése a szürkeállomány károsodását okozza.

A fehérállomány károsodása jellemzően a sugárkezelés utáni 6. hónaptól a 2. év végéig terjedő időszakban manifesztálódik. Patológiai alapja az axonok segmentális demyelinizációja (1. típusú sugárkárosodás az oligodendroglia-sérülés következtében) és a vascularis károsodás (2. típusú sugárkárosodás az endothelsejtek sérülése következtében). A klinikai kép harántlézió: a sérülés szintjéhez kötött és az alatti sensoros, motoros (spastikus paresis/plegia) és vegetatív funkciók teljesen vagy részlegesen kiesnek.

A tünetcsoport bevezető jele a LT. A szürkeállomány károsodása ritkán fordul elő és jellemzően az *alsó motoneuron* betegségében nyilvánul meg. Ilyenkor a gerincvelő elülső szarvában lévő neuronok pusztulnak el és a klinikai képben csak motoros tünetek jelennek meg (az érintett izmokban petyhüdt paresis és később atrophia alakul ki).

Régóta ismert megfigyelés, hogy a krónikus/reverzibilis radiogen gerincvelő-sérülések elsősorban a hosszan túlélőkben figyelhetők meg, heredaganatos, pajzsmirigy- és orrgarattumoros, valamint malignus lymphomás betegek közül kerülnek ki.

Nagy esetszámú tanulmányok szerint az LT előfordulási gyakorisága: 3,6-13% (15, 41, 69, 131, 164), igen gyakran fej-nyaki tumorok radioterápiája (41, 69, 93) után alakul ki. Az angol nyelvű szakirodalomban mindössze 3 olyan LT esetet közöltek, amelyekben a tünetek 1 évnél hosszabb ideig álltak fenn (36, 148).

A leadott magas összgócdózis, illetve a napi egyszeri nagy frakciók, valamint a magas BED-érték játszhatnak fontos szerepet a késői motoros és sensoros gerincvelői károsodásokban (130).

Két radiogen myelopathiás, de később klinikailag jelentősen javuló beteg- és egy standard sugárkezelésben részesített, sugárkárosodásban nem szenvedő beteg kórlefolyását követtük.

A LT általában 30 Gy dózis adása idejében kezd kialakulni (9, 69). A legfontosabb rizikófaktorok (41, 69): legalább 50 Gy, vagy annál nagyobb összegdózis, illetve legalább 2 Gy, vagy annál magasabb napi dózis (megegyezik a kalkulált 100 Gy₂ BED értékkel). Mivel betegeink a fentebb leírt összegdózsist megkapták, reális esélyük volt a LT kialakulására.

Két betegünkben (**No. 18, 19**) a kalkulált BED értékek 103,4 és 94,8 Gy₂ voltak, így késői motoros és sensoros kiesésekre nem kellett számítanunk (36). Ezt támasztja alá Wong és mtsai megállapítása is, akik BED 128 Gy₂ alatt nem találtak a besugárzással kapcsolatos fehérállomány károsodást (161).

A metszetképalkotó eljárások közül az MRI megfelelően érzékeny eljárás a demyelinizáció kimutatására. MRI-vel legkorábban sclerosis multiplexben (53), illetve intraspinalis tumor által előidézett LT-ben mutatható ki a morfológiai károsodás (107). Mivel LT-s betegeink MRI-vizsgálata negatív volt, ezért másfajta vizsgálómódszert kerestünk.

A PET-vizsgálat szenzitívnek bizonyult. Több szerző megállapította, hogy normális esetben a gerincvelő nagyon alacsony FDG-akkumulációval és alacsony ¹⁵O-butanol felvétellel jellemezhető (32, 73), ¹¹C-metionin felvétele egészen elhanyagolható (59).

Az irodalom részletes áttekintése (PubMed) azt igazolta, hogy vizsgálatainkat megelőzően nincs közlés a gerincvelő besugárzás hatására létrejövő irreverzibilis elváltozásaihoz társuló PET leletekről. **Az általunk elemzett 3 beteg (No. 18, 19, 20)** sugárkezelést követően készült PET-regisztrátumain hasonló (csaknem egyező!) képeket láttunk: az FDG-akkumuláció és a ¹⁵O-butanol perfúzió kifejezetten emelkedett a besugárzott gerincvelőben (az irradiationban nem részesült gerincvelőhöz képest), de az érintett régió ¹¹C-metionin felvétele elhanyagolható volt. A standard sugárkezelésben részesült betegben (**No. 20**) a kórjelek a 4. követési évben normalizálódtak, míg a Grade 3 (**No. 18**), illetve Grade 2 (**No. 19**) sugársérülést szenvedett betegekben a sugárkezelést követő 25., illetve 7. évben is kimutathatók voltak.

Vizsgálataink egyeznek a korábbi adatokkal: az agyhoz hasonlóan (124) a gerincvelőben is kapcsolt a vérátáramlás és a metabolizmus [„BF-LCGU coupling”] (37, 124). A betegeinkben megfigyelt emelkedett energiaszükségletre utaló, fokozott FDG-felvételt (és a vele párhuzamosan változó, fokozott gerincvelői perfúziót) a regenerációval hoztuk összefüggésbe (36, 38). Ez a krónikus sugársérülésben szenvedő betegekben (**No. 18, 19**) hosszú ideig kimutatható volt, illetve a standard dózisú sugárkezelésben részesülő, tünetmentes betegben (**No. 20**) a fokozott FDG-akkumuláció átmeneti jelenség volt.

Az észlelték magyarázataként felvethető a sugárkárosodás-indukált, „reparatív” folyamatokkal összefüggő fokozott sejtproliferáció. Ennek ellent mond a metionin-felvétel növekedésének elmaradása. Számottevő gyulladásos reakció ellen szól a hosszú kórlefolyás alatt tapasztalt klinikai tünetmentesség.

A PET-vizsgálatok interpretációjához feltételeztük, hogy az emelkedett metabolizmust és perfúziót az akciós potenciál vezetésének magasabb 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 expresszáldó Na-csatornák biztosítják, amelyek működéséhez fokozott energiaigény társul.

Sugárérzékenységi vizsgálatok

A rosszindulatú daganatos megbetegedések terjedése és az eredményesebb kezelések együttesen azt eredményezik, hogy mind több tumoros beteg él hosszabb ideig.

A betegek túlélését a helyesen megválasztott kezelés, életminőségét pedig (a tumoros folyamat következményei mellett) az egyes kezelési modalitások (sebészet, sugár-, radionuklid-, kemo-, immun- és receptor-terápia) hatására kialakuló szövődmények befolyásolják. Az irradiációban részesülő daganatos betegek egy részében súlyos korai, illetve késői sugárszövődmények alakulhatnak ki. Az egyre terjedő sugárterápiás indikációk következtében a potenciális sugársérülések hatásai, illetve azok elkerülése napjainkban igen jelentős kérdéssé vált.

Az irradiációban részesülő daganatos betegek mintegy 15%-ában súlyos korai, illetve késői sugárszövődmények alakulhatnak ki, melyek egyharmada (5%) különösen súlyos.

A rosszindulatú daganatos betegek mintegy 15%-ában kell a kórlefolyás során újabb sugárkezelést indikálni. Ezekhez az indikációkhoz társul az is, hogy az iparilag fejlett országokban minden 8. rosszindulatú daganatos betegben a kórlefolyás során kialakul még egy második primer tumor, amit az esetek cca. 50-60%-ában sugárkezeléssel próbálnak uralni.

A második sugárkezelés előtt a normális szövetek állapotának klinikai felbecslésére mindenképpen szükség van. A korábban irradiált térfogatban megjelenő kifejezett fibrosis, oedema, teleangiectasia vagy atrophia jól jelzi az előzőleg leadott nagy helyi dózist vagy a fokozott egyéni sugárérzékenységet. Így az ismételt besugárzás csak azokban a betegekben ajánlható, akikben az első komplett sugárkezelés után a normális szövetekben a késői mellékhatásoknak legfeljebb minimális klinikai jelei figyelhetők meg (4).

Általánosan ismert tény, hogy a lakosság mintegy 5-15%-a fokozott egyéni sugárérzékenységű (13). Ez, a későbbiek folyamán, a sugárkezelés okozta toxikus reakciókat kiválthatja vagy súlyosbíthatja (8, 55, 57). Ilyen esetekben lehetőség van az egyéni sugárérzékenység individuális meghatározására (pl. fibroblast-, vagy lymphocita-kultúrákon).

Ha az egészséges szövetek vizsgálata normális eredménnyel jár, akkor nincs további teendő. Ha viszont a vizsgálatok fokozott egyéni sugárérzékenységre derítenek fényt, akkor az 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 tüneteik évekig perzisztáltak ahelyett, hogy a korábbiakban tapasztaltaknak megfelelően cca. 6 hónapon belül megszűntek volna. Elvégezve a fibroblast-kultúrák sugárérzékenységének vizsgálatát, az egyik esetben (a **18. számú** betegben) fokozott radioszenzitivitást találtuk. Feltehető, hogy ennek szerepe lehetett a gerincvelői radiogen sérülés kialakulásában.

5. ÖSSZEFOGLALÁS

Bevezetés: A nasopharyngealis carcinoma (NPC) kezelésében meghatározó szerepe van a komplex onkoterápiának: az összes stádiumban 35-60%-os 5-éves túlélés érhető el. Új eljárásokat: *in situ* hibridizáció (ISH), PET és sugárbiológiai vizsgálatokat alkalmaztunk az NPC diagnosztikájában.

Beteganyag és módszer: A vizsgált betegek különböző csoportokba sorolhatók. A feldolgozott anyag 11 kombinált radiokemoterápiában részesült-, 2 családi halmozódást mutató NPC-s, 4 nasopharyngealis szövetszaporulattal bíró, és 2 Lhermitte-tünetben szenvedő beteget foglal magába. Az EBV kimutatására ISH-t, a kivizsgálás és a terápia követésére PET-vizsgálatot végeztünk. A sugárkárosodásokat a „Common Toxicity Criteria 2.0” szerint, súlyosságuk alapján osztályoztuk (gradus), e mellett a betegek egyéni sugárérzékenységet *in vitro* ellenőriztük. A radiogen gerincvelő-sérülés következményeit (reparatio) PET-tel tanulmányoztuk.

Eredmények: A családi halmozódást mutató betegek szövettani metszeteiben sikerült kimutatni az EBV-t. A PET-tel kiegészített átvizsgálás 5 esetben vezetett pontosabb stádiummegállapításhoz, 2 korábban kezelt betegben találtunk olyan recidívát, amit egyéb diagnosztikai eljárásokkal nem lehetett kimutatni. A nasopharyngealis szövetszaporulattól szenvedő betegek mindegyikében sikerült a diagnózist pontosítani. Az LT kialakulásának hátterében az 1. esetben fokozott fibroblast sugárérzékenységet és magas gerincvelői biológiai effektív dózis (BED) értéket (103,8 Gy), míg a 2. esetben normális sugárérzékenységet és BED értéket (94,8 Gy) találtunk. Az LT-s betegekben, FDG-PET-tel, a sugárkezelt nyaki gerincszakaszon fokozott FDG-felvételt, ¹⁵O-butanol PET-vizsgálattal fokozott vérátáramlást észleltünk értékelhető ¹¹C-metionin felvétel nélkül.

Következtetések: Eseteink és az irodalmi adatok azt igazolják, hogy a nem-endémiás területeken előforduló, familiáris NPC-s esetek hátterében EBV-infekció (is) állhat. A PET segítségével végzett primer tumor azonosítás, a korrekt stádium megállapítás, a recidívák korai kimutatása, a kezelés eredményességének lemérése, és a konformális besugárzás-tervezés racionálisabb terápiás stratégiát tesz lehetővé, ami várhatóan javítani fogja a túlélést. Az egyéni sugárérzékenység szerepet játszik az irradiatio során létrejövő sugárkárosodások kifejlődésében. A PET-vizsgálat hasznos lehet a radiogen központi idegrendszeri sérültek vizsgálatában és esetleg a gerincvelő reparatív folyamataival összefüggő anyagcsereváltozások értelmezésében.

SUMMARY

Introduction: Complex oncotherapy (i.e., radiation combined with various chemotherapeutical protocols) is fundamental while treating nasopharyngeal cancer (NPC). Due to significantly improved therapies, the 5-year survival rate presently is about 35-60%. The technical, diagnostic „armory”, applied to NPC-diagnostics, eg., *in situ* hybridization (ISH, FISH, etc.), positron emission tomography (PET), have undergone major improvements. Various radiobiological investigations have also been utilized in the process.

Patients and methods: The herein reported patient group consists of 11 patients, who had been treated with combined chemoradiotherapy, 2 cases of familial clustering of NPC, 4 patients with hyperplastic nasopharyngeal tissue (prior to our extended studies of unknown nature) and 2 cases presenting long-standing radiogenic Lhermitte's sign (LS). Epstein-Barr virus (EBV) was detected with ISH, and PET examinations were performed as part of primary staging and therapeutical follow-up. Radiation induced side effects have been graded on the basis of the „Common Toxicity Criteria, Version 2.0”. We have examined individual radiosensitivity, and metabolic aspects of the possible reparative activity within radiogenic injury of the spinal cord were studied with PET.

Results: EBV was detected in histological sections from both familial cases of NPC. Additional investigations with PET led to more exact staging in 5 cases. In 2 patients treated earlier, local, recurrent tumors were identified. In 4 patients, whose hyperplastic nasopharyngeal tissue had not been possible to classify with multiple sampling, were investigated for occult primary cancer and finally the lesions were correctly diagnosed as non-neoplastic. Two patients were identified with Lhermitte's sign. In one of them we found abnormally increased, individual radiosensitivity and inadvertently administered high biological effective dose (BED) to the cervical spinal cord (103,8 Gy). The other patient had normal radiosensitivity and the treatment was adequate, the radiation dose was conventional (BED 94,8 Gy). PET demonstrated increased ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) accumulation and ^{15}O -butanol perfusion, but negligible ^{11}C -methionin uptake in the irradiated spinal cord segments of both patients.

Conclusion: Our 2 cases and the review of the literature suggest that familial clustering of NPC in non-endemic geographical areas may be related to EBV infection(s). Precise localization of occult primary tumors by PET, correct staging, early detection of recurrences, better posttherapeutic assessment of nasopharyngeal masses and conformal treatment planning, all facilitate a more reasonable medical approach, that may improve survival results. Intrinsic, individual radiosensitivity may determine the development of radiation-induced toxic reactions. PET-investigation may be useful in the examination of the patients with radiogenic injury of the central nervous system and help to understand metabolic changes induced by possible reparative processes within the spinal cord.

6. IRODALOMJEGYZÉK

1. Ahmad A, Stefani S. Distant metastases of nasopharyngeal carcinoma: a study of 256 male patients. *J Surg Oncol* 1986; 33: 194.
2. Al-Sarraf M, McLaughlin PW. Nasopharynx carcinoma: choice of treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 761-763.
3. Assar OS, Fischbein NJ, Caputo GR, Kaplan MJ, Price DC, Singer MI, Dillon WP, Hawkins RA. Metastatic head and neck cancer: role and usefulness of FDG PET in locating occult primary tumors. *Radiology* 1999; 210: 177-181.
4. Avraham E, Laura D. Reirradiation of head and neck tumors. Benefits and Toxicities. *Head Neck Cancer* 1999; 13: 825-836.
5. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky (Eds). Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. WHO, IARC. IARCPress Lyon. 2005. pp. 81-98.
6. Bell RB, Maguda TA. Nasopharyngeal carcinoma in Caucasian siblings: Report of two cases. *J Tenn Med Assn* 1970; 63: 753-754.
7. Benchaou M, Lehmann W, Slosman DO, Becker M, Lemoine R, Rufenacht D, Donath A. The role of FDG-PET in the preoperative assessment of N-staging in head and neck cancer. *Acta Otolaryngol* 1996; 116: 332-335.
8. Bentzen SM. Potential clinical impact of normal-tissue intrinsic radiosensitivity testing. *Radiother Oncol* 1997; 43: 121-131.
9. Boden G. Radiation myelitis of the cervical spinal cord. *Brit J Radiol* 1948; 21: 464-469.
10. Brown TM, Heath CW, Lang RM, Lee SK, Whalley B. Nasopharyngeal carcinoma in Bermuda. *Cancer* 1976; 37: 1464-1468.
11. Brink I, Klezner T, Krause T, Mix M, Ross UH, Moser E, Nitzsche EU. Lymph node staging in extracranial head and neck cancer with FDG-PET – appropriate uptake period and size-dependence of the results. *Nuklearmedizin* 2002; 41: 108-113.
12. Buell P. Nasopharynx cancer in Chinese of California. *Br J Cancer* 1965; 29: 459-470.
13. Busch D. Genetic susceptibility to radiation and chemotherapy injury: diagnosis and management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 997-1002.
14. Cancer Therapy Evaluation Program. Common Toxicity Criteria, Version 2.0. <http://ctep.info.nih.gov> (1997)

15. Carmel RJ, Kaplan HS. Mantle irradiation in Hodgkin's disease. An analysis of technique, tumor eradication, and complications. *Cancer* 1976; 37: 2813-2825.
16. Chan ATC, Teo PML, Leung WT, Johnson PJ. The role of chemotherapy in the management of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 1003-1012.
17. Chan ATC, Teo PML, Johnson PJ. Controversies in the management of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Current Opinion in Oncology* 1998; 10: 219-225.
18. Chao KSC, Perez CA. Nasopharynx. In: *Principles and practice of radiation oncology* (Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK. Eds.) Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. 2004. pp 918-961.
19. Chen CJ, Liang KY, Chang YS, Wang YF, Hsieh T, Hsu MM, Chen JY, Liu MY. Multiple risk factors of nasopharyngeal carcinoma: Epstein-Barr virus, malarial infection, cigarette smoking and familial tendency. *Anticancer Res* 1990; 10: 547-533.
20. Chen YR, Gu MX, Li WX, Pan Y. Detection of residue of nasopharyngeal carcinoma with FDG-PET. *Ai Zheng* 2002; 21: 651-653. (English Abstract, Medline)
21. Cheng SH, Jian JJ, Tsai SY, Chan KY, Yen LK, Chu NM, Tan TD, Tsou MH, Huang AT. Prognostic features and treatment outcome in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma following concurrent chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 755-762.
22. Chizh GI, Rozhkova NI, Dorfman SM. Cancer of the nasopharynx in blood brothers. *Vestn Otorinolaryngol* 1977; 4: 81-82.
23. Chong VF, Fan YF. Skull base erosion in nasopharyngeal carcinoma: Detection by CT and MRI. *Clin Radiol* 1996; 51: 625-631.
24. Chong VF, Fan YF, Khoo JB, Lim TA. Comparing computed tomographic and magnetic resonance imaging visualisation of the pterygopalatine fossa in nasopharyngeal carcinoma. *Ann Acad Med Singapore* 1995; 24: 436-441.
25. Chua DTT, Sham JS, Choy D, Lorvidhaya V, Sumitsawan Y, Thongprasert S, Vootiprux V, Cheirsilpa A, Azhar T, Reksodiputro AH. Preliminary report of the Asian-Oceanian Clinical Oncology Association randomized trial comparing cisplatin and epirubicin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in the treatment of patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. Asian-Oceanian Clinical Oncology Association Nasopharynx Cancer Study Group. *Cancer* 1998; 83: 2270-2283.

26. Conessa C, Herve S, Foehrenbach H, Poncet JL. FDG-PET scan in local follow-up of irradiated head and neck squamous cell carcinomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004; 68: 628-635.
27. Coffin CM, Rich SS, Dehner LP. Familial aggregation of nasopharyngeal carcinoma and other malignancies: a clinicopathologic description. *Cancer* 1991; 68: 1323-1328.
28. Correia LM, Priante AV, Carvalho AL, Torres IG, Lima ENP, Kowalski LP. Initial Results and Clinical Application of Non Dedicated 18-FDG/PET in Head and Neck Oncology. *Applied Cancer Research* 2005; 25: 25-31.
29. Courtois A, Foehrenbach H, Maszelin P, De Dreuille O, Garcia D, Kossowski M, Merlet P, Gaillard JF, Poncet JL. Positron emission tomography in head and neck oncology: five cases. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2001; 118: 254-260.
30. Crevoisier R, Bourhis J, Donenge C. Full-dose reirradiation for unresectable head and neck carcinoma: Experience at the Gustave-Roussy Institute in a series of 169 Patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3556-3562.
31. Danes BS. In Vitro Hyperdiploidy in a Family with nasopharyngeal cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 1986; 21: 107-115.
32. Di Chiro G, Oldfield E, Bairamian D, Patronas NJ, Brooks RA, Mansi L, Smith BH, Kornblith PL, Margolin R. Metabolic imaging of the brain stem and spinal cord: studies with positron emission tomography using ¹⁸F-2-deoxyglucose in normal and pathological cases. *J Comput Assist Tomogr* 1983; 7: 937-945.
33. Dikomey E, Borgmann K, Peacock J, Jung H. Why recent studies relating normal tissue response to individual radiosensitivity might have failed and how new studies should be performed. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 1194-2000.
34. Dillon WP, Mills CM, Kjos B, De Groot J, Brant-Zawadzki M. Magnetic resonance imaging of the nasopharynx. *Radiology* 1984; 152: 731-738.
35. Emri M, Ésik O, Repa I, Márián T, Trón L. A metszetképalkotó eljárások (PET/CT/MRI) képi fúziója hatékonyan elősegíti a terápiás döntést. *Orvosi Hetilap* 1997; 138: 2919-2924.
36. Ésik O, Csere T, Stefanits K, Szakáll Sz, Sáfrány G, Vönöczky K, Bogнар G, Lengyel E, Olajos J, Trón L. Increased metabolic activity in the spinal cord of patients with long-standing Lhermitte's sign. *Strahlenther Onkol* 2003; 179: 690-693.
37. Ésik O, Csere T, Stefanits K, Lengyel Zs, Sáfrány G, Vönöczky K, Lengyel E, Nemeskéri Cs, Repa I, Trón L. A review on radiogenic Lhermitte's Sign. *Pathol Oncol Res* 2003; 9: 115-120.

38. Ésik O, Emri M, Csornai M, Kásler M, Gődény M, Trón L. Radiation myelopathy with partial functional recovery: PET evidence of long-term increased metabolic activity of the spinal cord. *J Neurol Sci* 1999; 163: 39-43.
39. Fandi A, Altun M, Azli N, Armand JP, Cvitkovic E. Nasopharyngeal Cancer: Epidemiology, Staging, and Treatment. *Seminars in Oncology* 1994; 21: 382-397.
40. Farbel LA, Benard F, Machtay M, Smith RJ, Weber RS, Weinstein GS, Chalian AA, Alavi A, Rosenthal DI. Detection of recurrent head and neck squamous cell carcinomas after radiation therapy with 2-18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography. *Laryngoscope* 1999; 109: 970-975.
41. Fein DA, Marcus RB Jr, Parsons JT, Mendenhall WM, Million RR. Lhermitte's sign: incidence and treatment variables influencing risk after irradiation of the cervical spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 1029-1033.
42. Fischer RA, Wharam MD, Kashima HK. Nasopharyngeal carcinoma in Siblings. *Ear Nose Throat J* 1979; 58: 72-77.
43. Fischer A, Fischer GO, Cooper E. Familial nasopharyngeal carcinoma. *Pathology* 1984; 16: 23-24.
44. Fletcher JA. DNA *in situ* hybridization as an adjunct in tumor diagnosis. *Am J Clin Pathol* 1999; 112, Suppl 1: S11-S18.
45. Fu KK. Combined radiotherapy and chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Semin Radiat Oncol* 1998; 8: 247-253.
46. Gaera FB, Glisson BS, Sanguineti G, Tucker SL, Garden AS, Ang KK, Lippmann SM, Claymen GL, Goepfert H, Peters LJ, Hong WK. Induction chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 1279-1286.
47. Gajwani BW, Devereaux JM, Beg JA. Familial clustering of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1980; 46: 2325-2327.
48. Garofalo MC, Haraf DJ. Reirradiation: a potentially curative approach to locally or regionally recurrent head and neck cancer. *Curr Opin Oncol* 2002; 14: 330-333.
49. Gődény M, Lengyel E, Ésik O, Somogyi A, Remenár É, Polonyi I, Németh Gy, Kásler M. Nasopharynx karcinoma stádium meghatározása képkotókkal, a CT és az MRI szerepe. *Orv Hetil* 2003; 144: 2065-2071.
50. Greven KM, Williams DW 3rd, Keyes JW Jr, McGuirt WF, Watson NE Jr, Randall ME, Raben M, Geisinger KR, Cappellari JO. Positron emission tomography of

patients with head and neck cancer before and after high dose irradiation. *Cancer* 1994; 74: 1355-1359.

51. Greven KM, Keyes JW Jr, Williams DW 3rd, McGuirt WF, Joyce WT III. Occult primary tumors of the head and neck: lack of benefit from positron emission tomography imaging with 2-(F-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Cancer* 1999; 86: 114-118.
52. Greven KM, Williams DW 3rd, McGuirt WF Sr, Harkness BA, D'Agostino RB Jr, Keyes JW Jr, Watson NE Jr. Serial positron emission tomography scans following radiation therapy of patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2001; 23: 942-946.
53. Gutrecht JA, Zamani AA, Slagado ED. Anatomic-radiologic basis of the Lhermitte's sign in sclerosis multiplex. *Arch Neurol* 1993; 50: 849-851.
54. Halfpenny W, Hain SF, Biassoni L, Maisey MN, Sherman JA, McGurk M. FDG-PET. A possible prognostic factor in head and neck cancer. *Br J Radiol* 2002; 75: 114-21.
55. Hall EJ. Radiobiology for the radiologist. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2000.
56. Henderson BE, Louie E, Jing JSH, Buell P, Gardner MB. Risk factors associated with nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med* 1976; 295: 1101-1106.
57. Hendry JH. Genomic instability: potential contributions to tumour and normal tissue response, and second tumours, after radiotherapy. *Radiother Oncol* 2001; 59: 117-126.
58. Henle W, Henle G. Evidence for an etiologic relation of the Epstein-Barr virus to human malignancies. *Laryngoscope* 1977; 87: 467-473.
59. Higano S, Shishido F, Nagashima M, Tomura N, Murakami M, Inugami A, Fujita H, Tabata K, Yasui N, Uemura K. PET evaluation of spinal cord tumor using ¹¹C-methionine. *J Comput Assist Tomogr* 1990; 14: 297-299.
60. Ho JHC. Nasopharyngeal carcinoma. In: Harris RJ. (Ed.) *Proceedings, Ninth International Cancer Congress*, 1965. Springer-Verlag, New York 1967; pp. 110-116.
61. Ho JHC. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *J R Coll Surg Edinburgh* 1975; 20: 223-235.
62. Ho JHC. An epidemiologic and clinical study of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978; 4: 183-198.

63. Ho JHC. Nasopharyngeal carcinoma (NPC). *In: Klein G, Weinhouse, Haddow A, (Eds. Advances in Cancer Research. Academic Press, New York 1972; 57-92.*
64. Hollenbeak CS, Lowe VJ, Stack BC Jr. The cost-effectiveness of fluorodeoxyglucose 18-F positron emission tomography in the N0 neck. *Cancer* 2001; 92: 2341-2348.
65. Huang DP, Ho JHC, Henle W, Henle G. Demonstration of Epstein-Barr virus-associated nuclear antigen in nasopharyngeal carcinoma cells from fresh biopsies. *Int J Cancer* 1974; 14: 580-588.
66. Huang DP, Ho JH, Saw D, Teoh B. Carcinoma of the nasal and paranasal regions in rats fed Cantonese salted marine fish. *IARC Sci Publ* 1978; 315-328.
67. Jaffee IS. Nasopharyngeal carcinoma: unusual case reports. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1964; 80: 450-453.
68. Joncas JH, Rioux E, Robitaille R, Wastiaux JP. Multiple cases of lymphoepithelioma and Burkitt's lymphoma in a Canadian family. *Bibl Haematol* 1975; 43: 224-226.
69. Jones A. Transient radiation myelopathy (with reference to Lhermitte's sign of electrical paraesthesia). *Brit J Radiol* 1964; 37: 727-744.
70. Jones D, Fletcher CDM. How shall we apply the new biology to diagnostics in surgical pathology? *J Pathol* 1999; 187: 147-154.
71. Jung PF. Familial tendency of Nasopharyngeal Carcinoma. *Pac Med Surg* 1965; 73: 242-243.
72. Jungehulsing M, Scheidhauer K, Damm M, Pietrzyk U, Eckel H, Schicha H, Stennert E. 2-(F)-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a sensitive tool for the detection of occult primary cancer (carcinoma of unknown primary syndrome) with head and neck lymph node manifestation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123: 294-301.
73. Kamoto Y, Sadato N, Yonekura Y, Tsuchida T, Uematsu H, Waki A, Uchida K, Baba H, Imura S, Konishi H. Visualization of the cervical spinal cord with FDG and high-resolution PET. *J Comput Assist Tomogr* 1998; 22: 487-491.
74. Kao J, Garofalo MC, Milano MT, Chmura SJ, Citron JR, Haraf DJ. Reirradiation of recurrent and second primary head and neck malignancies: a comprehensive review. *Cancer Treat Rev* 2003; 29: 21-30.

75. Kao CH, ChangLai SP, Chieng PU, Yen RF, Yen TC. Detection of recurrent or persistent nasopharyngeal carcinomas after radiotherapy with 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and comparison with computed tomography. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3550-3555.
76. Kao CH, Hsieh JF, Tsai SC, Ho YJ, Yen RF, ChangLai SP, Chieng PU. Comparison of 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in detection of cervical lymph node metastases of nasopharyngeal carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109: 1130-1134.
77. Kásler M, Zemplén B, Czeglédi F. Garatdaganatok. Az *onkoterápia irányelvei*. (Kásler M. Szerk.) 59-74, 2001.
78. Kásler M, Gaudi I. National Cancer Registry, 2003.
79. Keyes JW Jr, Watson NE Jr, Williams DW 3rd, Greven KM, McGuirt WF. FDG PET in head and neck cancer. *AJR* 1997; 169: 1663-1669.
80. Klein G, Giovanella BC, Lindahl T, Fialkow PJ, Singh S, Stehlin J. Direct evidence for the presence of Epstein-Barr virus DNA and nuclear antigen in malignant cells from patients with anaplastic carcinoma of the nasopharynx. *Proc Natl Acad Sci USA* 1974; 71: 4737-4741.
81. Kopper L, Marcsek Z, Kovalszki I. Molekuláris medicina. Medicina, 1997.
82. Kopper L és Schaff Zs (Szerk.) Patológia. Medicina, Budapest. 2. kiadás 2006. pp 709-710.
83. Kresnik E, Mikosch P, Gallowitsch HJ, Kogler D, Wiesser S, Heinisch M, Unterweger O, Raunik W, Kumnig G, Gomez I, Grunbacher G, Lind P. Evaluation of head and neck cancer with 18F-FDG PET: a comparison with conventional methods. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 816-821.
84. Lanier AP, Bender TR, Tschopp CF, Dohan P. Nasopharyngeal carcinoma in an Alaskan Eskimo Family: Report of three cases. *J Natl Cancer Inst* 1979; 62: 1121-1124.
85. Lee AW, Law SC, Ng SH, Chan DK, Poon YF, Foo W, Tung SY, Cheung FK, Ho JH. Retrospective analysis of nasopharyngeal carcinoma treated during 1976-1985: Late complications following megavoltage irradiation. *Br J Radiol* 1992; 65: 918-928.
86. Lee AW, Foo W, Law SC, Poon YF, Sze WM, O SK, Tung SY, Lau WH. Reirradiation for recurrent nasopharyngeal carcinoma. Factors effecting therapeutic ratio and ways for improvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 43-52.

87. Lee AW, Foo W, Law SC, Poon YF, Sze WM, O SK, Tung SY, Chappel R, Lau WH, Ho JH. Recurrent nasopharyngeal carcinoma: The puzzles of long latency. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 149-156.
88. Lengyel E, Kiss T, Takácsi-Nagy Z, Somogyi A, Németh Gy. Epipharynx tumorok konformális besugárzása. *Magyar Onkológia* 1998; 42: 143-145.
89. Lengyel E, Baricza K, Somogyi A, Olajos J, Pápai Z, Gődény M, Németh G, Ésik O. Reirradiation of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Strahlenther Onkol* 2003; 179: 298-305.
90. Lengyel E, Baricza K, Somogyi A, Olajos J, Pápai Zs, Gődény M, Németh Gy, Ésik O. Az epipharynxrák lokális kiújulásának ismételt sugárkezelése. *Orv Hetil* 2002; 143: 2343-50.
91. Levine PH, Connelly RR. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. In: Wittes RE. (Ed.) *Head and Neck Cancer* John Wiley and Sons, New York 1985; pp 13-34.
92. Levine PH, Pocinki AG, Madigan P, Bale S. Familial nasopharyngeal carcinoma in patients who are not Chinese. *Cancer* 1992; 70: 1024-1029.
93. Lewanski CR, Sinclair JA, Stewart JS. Lhermitte's sign following head and neck radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2000; 12: 98-103.
94. Lin SY, Tsang NM, Kao SC, Hsieh YL, Chen YP, Kuo TT, Hao SP, Chen IH, Hong JH. Presence of Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 gene in the nasopharyngeal swabs from patients with nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2001; 23: 194-200.
95. Lipinski B, Herzog H, Rota Kops E, Oberschelp W, Muller-Gartner HW. Expectation maximization reconstruction of positron emission tomography images using anatomical magnet resonance information. *IEEE Trans Med Imaging* 1997; 16: 129-36.
96. Lowe VJ, Dunphy FR, Varvares M, Kim H, Wittry M, Dunphy CH, Dunleavy T, McDonough E, Minster J, Fletcher JW, Boyd JH. Evaluation of chemotherapy response in patients with advanced head and neck cancer using (F-18) fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Head Neck* 1997; 19: 666-674.
97. Lowe VJ, Boyd JH, Dunphy FR, Kim H, Dunleavy T, Collins BT, Martin D, Stack BC Jr, Hollenbeak C, Fletcher JW. Surveillance for recurrent head and neck cancer using positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2000; 18: 651-658.

98. Lu SJ, Day NE, Degos L, Lepage V, Wang PC, Chan SH, Simons M, Mcknight B, Easton D, Zeng Y. Linkage of a nasopharyngeal carcinoma susceptibility locus to the HLA. *Nature* 1990; 346: 470-471.
99. Mabuchi K, Bross DS, Kessler II. Cigarette smoking and nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1985; 55: 2874-2876.
100. Makitie AA, Reis PP, Irish J, Zhang T, Chin SF, Chen X, Marriott C, Keller A, Perez-Ordonez B, Kamel-Reid S, Siu LL. Correlation of Epstein-Barr virus DNA in cell-free plasma, functional imaging and clinical course in locally advanced nasopharyngeal cancer: a pilot study. *Head Neck* 2004; 26: 815-822.
101. McConnell EM. Nasopharyngeal carcinoma in young children and young adults. *Br J Cancer* 1958; 12: 195-201.
102. McGuirt WF, Williams DW 3rd, Keyes JW Jr, Greven KM, Watson NE Jr, Geisinger KR, Capellari JO. A comparative diagnostic study of head and neck nodal metastases using positron emission tomography. *Laryngoscope* 1995; 105: 373-375.
103. Mitsuhashi N, Hayakawa K, Hasegawa M, Furuta M, Katano S, Sakurai H, Akimoto T, Takahashi T, Nasu S, Niibe H. Clinical FDG-PET in diagnosis and evaluation response of patients with nasopharyngeal tumor. *Anticancer Res* 1998; 18: 2827-2832.
104. Nagykalnai T. Sugárral kezelt 456 orrgarati daganatos beteg 5-10-15 éves túlélésének elemzése. *Fül-Orr-Gégegyógy* 1992; 38: 177-180.
105. Neel HB, Pearson GR, Taylor WF. Antibodies to Epstein-Barr virus in patients with nasopharyngeal carcinoma and in comparison groups. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984; 93: 477-482.
106. Nevo S, Meyer W, Altman M. Carcinoma of nasopharynx in twins. *Cancer* 1971; 28: 807-809.
107. Newton HB, Rea GL. Lhermitte's sign as a presenting symptom of primary spinal cord tumor. *J Neurooncol* 1996; 29: 183-188.
108. Ng SH, Joseph CT, Chan SC, Ko SF, Wang HM, Liao CT, Chang YC, Lin WJ, Fu YK, Yen TC. Clinical usefulness of ¹⁸F-FDG PET in nasopharyngeal carcinoma patients with questionable MRI findings for recurrence. *J Nucl Med* 2004; 45: 1669-76.
109. Ng SH, Chang JT, Chan SC, Ko SF, Wang HM, Liao CT, Chang YC, Yen TC. Nodal metastases of nasopharyngeal carcinoma: patterns of disease on MRI and FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 1073-1080.

110. Nishioka T, Shiga T, Shirato H, Tsukamoto E, Tsuchiya K, Kato T, Ohmori K, Yamazaki A, Aoyama H, Hashimoto S, Chang TC, Miyasaka K. Image fusion between ¹⁸FDG-PET and MRI/CT for radiotherapy planning of oropharyngeal and nasopharyngeal carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 1051-1057.
111. Nowak B, Di Martino E, Janicke S, Cremerius U, Adam G, Zimny M, Reinartz P, Bull U. Diagnostic evaluation of malignant head and neck cancer by F-18-FDG PET compared to CT/MRI. *Nuklearmedizin* 1999; 38: 312-318.
112. Ohizumi Y, Tamai Y, Imamiya S. et al. Prognostic factors of reirradiation for recurrent head and neck cancer. *Am J Clin Oncol* 2002; 25: 408-413.
113. Pagano JS. The Epstein-Barr virus and nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1994; 74: 2397-2398.
114. Pang LP. Carcinoma of the nasopharynx. *Arch Otolaryngol* 1965; 82: 622-628.
115. Pearson GR, Weiland LH, Neel HB 3rd, Taylor W, Earle J, Mulroney SE, Goepfert H, Lanier A, Talvot ML, Pilch B, Goodman M, Huang A, Levine PH, Hyams V, Moran E, Henle G, Henle W. Application of Epstein-Barr virus (EBV) serology to the diagnosis of North American nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1983; 51: 260-268.
116. Pitman AG, Hicks RJ, Binns DS, Ware RE, Kalff V, McKenzie AF, Ball DL, MacManus MP. Performance of sodium iodide based (18) F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the characterization of indeterminate pulmonary nodules or masses. *Br J Radiol* 2002; 75: 114-121.
117. Poletti T, Capaldi E. Neoplasia maligna del rino-faringe ad insorgenza clinica contemporanea in madre e figlio. *Cancro* 1965; 18: 132-199. (Malignant neoplasms of the nasopharynx and simultaneous clinical occurrence in a mother and son. Medline)
118. Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in stage IV (>or =N2, M0) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: a positive effect on progression-free survival. International Nasopharynx Cancer Study Group. VUMCA I trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 463-469.
119. Rahn AN, Baum RP, Adamietz IA, Adams S, Sengupta S, Mose S, Bormeth SB, Hor G, Bottcher HD. Value of 18F fluorodeoxyglucose positron emission tomography in radiotherapy planning of head-neck tumors. *Strahlenther Onkol* 1998; 174: 358-364.
120. Rasch C, Steenbakkers R, van Herk M. Target definition in prostate, head, and neck. *Semin Radi Oncol* 2005; 15: 136-145.

121. Rege S, Safa AA, Chaiken L, Hoh C, Juillard G, Withers HR. Positron emission tomography: an independent indicator of radiocurability in head and neck carcinomas. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 164-169.
122. Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1707-1723.
123. Ringborg U, Henle W, Henle G, Ingimarsson S, Klein G, Silfversward C, Strander H. Epstein-Barr virus-specific serodiagnostic tests in carcinomas of the head and neck. *Cancer* 1983; 52: 1237-1243.
124. Roland PE. Brain activation. Wiley-Liss Inc, New York 1993; 469-504.
125. Rosai J. (Ed) „Rosai and Ackerman's Surgical Pathology.” 9th ed. 2004. Mosby/Elsevier New York. pp. 311-315.
126. Safa AA, Tran LM, Rege S, Brown CV, Mandelkern MA, Wang MB, Sadeghi A, Juillard G. The role of positron emission tomography in occult primary head and neck cancers. *Cancer J Sci Am* 1999; 52: 214-218.
127. Sakamoto H, Nakai Y, Ohashi Y, Matsuda M, Sakashita T, Nasako Y, Kitayama H, Kawabe J, Okamura T, Ochi H. Monitoring of response to radiotherapy with fluorine-18 deoxyglucose PET of head and neck squamous cell carcinomas. *Acta Otolaryngol* 1998; 538 (Suppl): 254-260.
128. Schimke RN, Collins D, Cross D. Nasopharyngeal carcinoma, aplastic anemia, and various malignancies in a family: Possible role of Epstein-Barr virus. *Am J Med Genet* 1987; 27: 195-202.
129. Shu-Chen Huang, Louis Tak Lui, Tsong-Chou Lynn. Nasopharyngeal cancer: Study III. A review of 1206 patients treated with combined modalities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 1789-1793.
130. Schultheiss TE, Kun LE, Ang KK, Stephens LC. Radiation response of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1093-1112.
131. Sevcikova L, Boljesiková E, Chorváth M, Kovacicová G. Long term (15 years) results of extended field radiotherapy in Hodgkin's disease. *Neoplasma* 2000; 47: 253-256.
132. Shanmugaratnam K, Sobin LH. Histological typing of the upper respiratory tract tumours. 1978; WHO, Geneva.
133. Shanmugaratnam K. Histological typing of tumours of the upper respiratory tract and ear. 2nd Ed. 1991. Springer-Verlag, Berlin.

134. Sidransky D. Cancer of the head and neck. *In: DeVita V, Hellman S, Rosenberg S. (Eds) Cancer: Principles and Practice of Oncology.* 7th ed. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins; 2005: 653-664.
135. Sminia P, Oldenburger F, Slotman BJ, Schneider CJ, Hulshof MC. Re-irradiation of the human spinal cord. *Strahlenther Onkol* 2002; 178: 453-456.
136. Smith TF. Nasopharyngeal carcinoma due to Epstein-Barr virus: Serologic tests. *Mayo Clin Proc* 1989; 60: 205-206.
137. Snow JB. Carcinoma of the nasopharynx in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1975; 84: 817-826.
138. Stack BC, Lowe VJ, Lane RV. Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in the Evaluation of Tumors of the Nasopharynx, Paranasal Sinuses, and Nasal Cavity. *J Appl Res* 2004; 4: 222-227.
139. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. 4th ed. Mills SE. (Ed.) Lippincott William and Wilkins. Philadelphia. 2004. pp. 973-977.
140. Stinson WD. Epidermoid carcinoma of the nasopharynx occurring in two young brothers. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1940; 49: 536-539.
141. Stokkel MP, Terhaard CH, Hordijk GJ, van Rijk PP. The detection of unknown primary tumors in patients with cervical metastases by dual-head positron emission tomography. *Oral Oncol* 1999; 35: 390-394.
142. Stokkel MP, Moons KG, Ten Broek FW, van Rijk PP, Hordijk GJ. 18F-fluorodeoxyglucose dual-head positron emission tomography as a procedure for detecting simultaneous primary tumors in cases of head and neck cancer. *Cancer* 1999; 86: 2370-2377.
143. Tam JS, Murray HGS. Nasopharyngeal carcinoma and Epstein-Barr virus-associated serologic markers. *Ear Nose Throat J* 1990; 69: 261-267.
144. Teknos TN, Rosenthal EL, Lee D, Taylor R, Marn CS. Positron emission tomography in the evaluation of stage III and IV head and neck cancer. *Head Neck* 2001; 23: 1056-1060.
145. Teo PML, Kwan WH, Chan AT, Lee WY, King WW, Mok CO. How successful is high-dose (> 60 Gy) reirradiation using mainly external beams in salvaging local failures of nasopharyngeal carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 897-913.

146. Teo PM, Leung TW, Chan AT, Yu P, Lee WY, Leung SF, Kwan WH, Johnson P. A retrospective study of the use of cisplatin-5-fluorouracil neoadjuvant chemotherapy in cervical-node-positive nasopharyngeal carcinoma (NPC). *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995; 6: 373-379.
147. Terhaard CH, Bongers V, van Rijk PP, Hordijk GJ. F-18-fluoro-deoxy-glucose-positron emission tomography scanning in detection of local recurrence after radiotherapy for laryngeal/ pharyngeal cancer. *Head Neck* 2001; 23: 933-941.
148. Thornton AF, Zimberg SH, Greenberg HS, Sullivan MJ. Protracted Lhermitte's sign following head and neck irradiation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117: 1300-1303.
149. Tokars RP, Griem ML. Carcinoma of the nasopharynx: An optimization of radiotherapeutic management for tumor control and spinal cord injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5: 1741-1748.
150. Tornóczy T, Kelényi G, Pajor L. EBER Oligonucleotide RNA *in situ* hybridization in EBV associated neoplasms. *Pathol Oncol Res* 1998; 3: 201-205.
151. Tsai MH, Shiau YC, Kao CH, Shen YY, Lin CC, Lee CC. Detection of recurrent nasopharyngeal carcinomas with positron emission tomography using 18-fluoro-2-deoxyglucose in patients with indeterminate magnetic resonance imaging findings after radiotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002; 128: 279-282.
152. Udvaros I, Szakáll Sz, Oberna F, Pólus K, Ésik O, Trón L, Kásler M. Pozitronemissziós tomográfia a fej-nyaki tumorok diagnosztikájában. *Magyar Onkológia* 2001; 45: 169-172.
153. Wang D, Schultz CJ, Jursinic PA, Bialkowski M, Zhu XR, Brown WD, Rand SD, Michel MA, Campbell BH, Wong S, Li XA, Wilson JF. Initial experience of a FDG-PET/CT guided IMRT of head-and-neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 143-151.
154. Wang CC. Decision making for reirradiation of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 903.
155. Wang CJ, Chen HC, Huang EY, Lee SP. Elective neck irradiation for nasopharyngeal carcinoma. *Chang Gung Med J* 2000; 23: 387-394.
156. Weber WA, Avril N, Schwaiger M. Relevance of positron emission tomography (PET) in oncology. *Strahlenther Onkol* 1999; 175: 356-373.
157. Weber AL, al-Aravedh S, Rashid A. Nasopharynx: clinical, pathologic, and radiologic assessment. *Neuroimaging Clin N Am* 2003; 13: 465-483.

158. Whiteleather JE. Transitional epithelial cell carcinoma of the nasopharynx. *Amer J Roentgen* 1945; 54: 357-369.
159. Williams EH, de The G. Familial aggregation in nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 1974; 2: 295-296.
160. Wolf H, zur Hausen H, Becker V. EB viral genomes in epithelial nasopharyngeal carcinoma cells. *Nature* (London) 1973; 244: 245-257.
161. Wong CS, van Dyk J, Milosevic M, Laperriere NJ. Radiation myelopathy following single courses of radiotherapy and retreatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 575-581.
162. Wong JR. Is chemotherapy beneficial in the treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma? *Cancer* 1998; 83: 2255-2258.
163. Wong JR, Lin DT, Schoder H, Patel SG, Gonen M, Wolden S, Pfister DG, Shah JP, Larson SM, Kraus DH. Diagnostic and prognostic value of (18F) fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography for recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4199-208.
164. Word JA, Kalokhe UP, Aran BS, Elson HR. Transient radiation myelopathy (Lhermitte's sign) in patients with Hodgkin's disease treated by mantle irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 1731-1733.
165. Yen RF, Hung RL, Pan MH, Wang YH, Huang KM, Lui LT, Kao CH. 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in detecting residual/recurrent nasopharyngeal carcinomas and comparison with magnetic resonance imaging. *Cancer* 2003; 98: 283-287.
166. Yen TC, Chang JTC, Ng SH, Chang YC, Chan SC, Lin KJ, Lin WJ, Fu YK, Lin CY. The value of 18F-FDG PET in the detection of stage M0 carcinoma of the nasopharynx. *J Nucl Med* 2005; 46: 405-410.
167. Zou XN, Lu SH, Liu B. Volatile N-nitrosoamines and their precursors in Chinese salted fish – a possible etiological factor for NPC in China. *Int J Cancer* 1994; 59: 155-158.

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, Gődény 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, Gődény 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, Stelkovics 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. „Ötéves 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 epipharynxtumoros 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, Gődény 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. Jóna András Pályázat, Nyíregyháza, 2002. I. kategória 1. díj

Olajos J, Füle E, Erfán J, Krenács L, Stelkovich 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. Jóna 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, Strassz 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.

7. TÁRGYSZAVAK

nasopharyngealis carcinoma, Epstein-Barr vírus, családi halmozódás, in situ hibridizáció, PET-vizsgálat, staging, követés, recidíva, occult primer tumor, kombinált kezelés, radiogen Lhermitte-tünet, radioszenzitivitás

KEY WORDS

nasopharyngeal cancer, Epstein-Barr virus, familial clustering, in situ hybridization, PET, staging, follow-up, recurrence, occult primary tumor, combined therapy, radiogenic Lhermitte's sign, radiosensitivity

8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretném köszönetemet és hálámat kifejezni Dr. Ésik Olga Professzor Asszonynak, témavezetőmnek mindenkori önzetlen támogatásáért, a tudományos munka megszerettetéséért, valamint azért, hogy a sugárterápiás klinikai képzésem teljessé tételén túl ráirányította a figyelmemet az orrgarattumorok kezelésére.

Köszönettel tartozom Dr. Erfán József Főorvos Úrnak, akitől a sugárterápia alapjait tanultam és közel egy évtizede elindított azon a szakmai úton, ami idáig vezetett, lehetőséget teremtve a hazai és külföldi továbbképzésekre is.

Köszönöm Dr. Füle Erzsébet Főorvos Asszonynak és Dr. Lengyel Zsolt Főorvos Úrnak, azt az önzetlen szakmai és baráti segítséget, amellyel segítették tudományos munkám elkészítését.

Köszönetet mondok Dr. Trón Lajos Professzor Úrnak, az általa teremtett körülményekért és mindenkori támogatásért, amelyek lehetővé tették a kutatást.

A DE-OEC PET Centrumának a PET-vizsgálatok elvégzésében és a képi anyag elkészítésében nyújtott segítségéért tartozom köszönettel.

Köszönet illeti a Nyíregyházi Kórház Onkoradiológiai Osztálya orvosait, nővéreit, asszisztenseit a munkavégzésemhez biztosított nyugodt háttérért.

Végezetül köszönet szüleimnek és családomnak, akik mindig, mindenben, feltétel nélkül támogattak.