

Válasz dr. Mayer Árpád opponensi véleményére

Először is megköszönöm Mayer Tanár Úrnak az opponensi munkáját és elismerő szavait. Különösen jól esik a támogató vélemény egy olyan elismert szakembertől, aki a brachyterápiában nagy klinikai tapasztalatokkal rendelkezik.

Továbbá, külön köszönöm azt a megjegyzését, amiben megemlíti, hogy a sugárterápiában milyen fontos a különböző szakemberek (orvos, fizikus, sugárbiológus, informatikus) együttes munkája.

Abban igaza van Tanár Úrnak, hogy a balloon brachyterápia (BT) nem tekinthető tűzdelésnek, mert az intracavitalis kezelés. Éppen ezért az értekezésemben mindenhol ballon BT-ként hivatkozom rá. A címben szerepel a tűzdelés szó, mint általános kifejezés, ami a tudományos munkám témájára utal. Értekezésemben legnagyobb részt tűzdelésekkel foglalkozom, és csak egy fejezetben tárgyalom a ballonos applikátor dozimetriáját, majd összehasonlítást végzek a két technika között. A ballonos emlő brachyterápia szorosan kapcsolódik a tűzdeléshez, annak kiváltására tervezték. Európában elsőként mi végeztük el a részletes dozimetriai vizsgálatát, ezért fontosnak tartottam az ezzel kapcsolatos eredményeink bemutatását. A rövidség miatt a címben azonban ezt külön nem tüntettem fel.

Kérdés: A posztimplantációs LDR seedek mozgása alapján van-e tapasztalatuk a sugárkárosodások/recidívák alakulását illetően. Mi a sugárfizikus erre vonatkozó álláspontja(Pl. kevesebb vagy több seed,más geometriájú applikáció)? Sugárforrások (seed-ek) elmozdulásának hatása és a sugárkárosodások, recidívák kialakulásának összefüggése?

Az LDR sugárforrások elmozdulása miatti sugárkárosodások/recidívák kialakulásával kapcsolatban saját tapasztalattal még nem rendelkezünk. Dozimetriai elemzésekkel kimutattuk, hogy a tűzdelést követő négy hétben a dózislefedettség romlik, a konformitás csökken, viszont a dózishomogenitás javul. Ez a sugárforrások kismértékű elmozdulásaival, illetve a prosztata térfogat megváltozásával magyarázható. Ugyanezeket a jelenségeket számos közleményben leírták, de az évtizedek óta összegyűlt klinikai eredmények elfogadhatóak. Több tanulmányban is közölték összefüggést a posztimplantációs dozimetria és a biokémiai relapszusmentes túlélés között (*Stock et al. Eur Ocol 41:434-439. 2002, Potters et al. IJROBP 50:605-614. 2001, Yoshida et al. JJCO 43:383-389. 2013*). Általánosan elfogadott szabály nem létezik arra vonatkozóan, hogy milyen dózislefedettség romlás esetén van szükség újbóli tűzdelésre ("re-implantation"). Ezzel kapcsolatban a legújabb amerikai ajánlásban is csak általános megfogalmazás olvasható, mely szerint a céltérfogat nem megfelelő besugárzása esetén megfontolandó a tűzdelés optimalizálása (*Davis et al. Brachytherapy 16:266-276. 2017*). Irodalmi adatok alapján egyébként az esetek 1-2 %-nál lehet indokolt az ismételt tűzdelés (*Keyes et al. IJROBP 60:40-50. 2004, Putora et al. Radiat Oncol 8:194. 2013*). Tudva azt, hogy néhány hét alatt a dózislefedettség romlik, az intraoperatív tervezés során ma már arra törekszünk, hogy a lefedettség minél nagyobb

legyen, közel 100%, hogy még a csökkenés után is elfogadható mértékű legyen a céltérfogatnak az előírt dózissal történő besugárzása.

A további feltett kérdésekre adott válaszaim a következők.

1. Lát-e lehetőséget az elkészült tervekből egy ún. könyvtár létrehozására a HDR BT-ben, amivel a besugárzás tervezése gyorsabbá válik (azonos CTV/PTV/anatómia)?

Válasz: HDR BT-nál terv könyvtárak létrehozásának csak a fix geometriájú applikátoroknál van szerepe. Például a nőgyógyászati kezeléseknél a klasszikus Fletcher vagy Manchester applikátorokra standard terveket lehet létrehozni és azokat egy könyvtár fájlba el lehet menteni, melyeket majd a tervezések során egyszerűen be lehet másolni egy adott beteg CT képsorozatára. Ezzel a módszerrel gyorsítani lehet a besugárzástervezés folyamatát, mert nem kell elvégezni az applikátor térbeli rekonstrukcióját, ami időigényes lehet. Tűzdeléses BT-nál azonban a tűk, illetve katéterek térbeli elhelyezése mindig egyedi, az adott anatómiai viszonyok figyelembe vételével történik. A céltérfogat mérete és alakja minden betegnél más és más, és ezért nem lehet standard tű elhelyezéseket alkalmazni. Ma már az inverz optimalizáló eljárásokkal gyorsan, egy percen belül, meg lehet határozni a tűk geometriai helyzetét a dóziseloszlással együtt. Módosítás esetén az újratervezés is hamar elvégezhető, ezért a terv könyvtáraknak nincs szerepük a tűzdeléses BT-ban.

2. Kontúrozási gyakorlat/vizsgálat prosztataraákban, nagyon izgalmas kérdés, függően a rendelkezésre álló technikától (LDR-HDR BT, ill. külső besugárzás VMAT-al, légzés kapuzással stb.). Terveznek-e ebben a lokalizációban is a klinikusok CTV/PTV kijelölésének szokásait vizsgálni?

Válasz: Mindnyájan tudjuk, hogy a sugárterápia teljes folyamatát tekintve a kontúrozásban, illetve a céltérfogat meghatározásában van a legnagyobb bizonytalanság, illetve pontatlanság. Különböző szervlokalizációkra számos tanulmány igazolta ezt. Részleges emlőbesugárzásnál az általunk vezetett GEC-ESTRO vizsgálat volt az egyik legátfogóbb elemzés, amiben több külföldi intézet is részt vett. A pontatlanságok felmérés után irányelveket fogalmaztunk meg a kontúrozás egységesítése céljából. A prosztatatabesugárzással kapcsolatban osztályunkról néhány éve jelent meg egy tanulmány (Szabó és mtsai. *Magy Onk* 56:267-273. 2012), melyben beszámoltunk a céltérfogat-meghatározás pontosságáról konformális külső besugárzásnál. Két orvos 13 beteg CT és MR képein rajzolta be a céltérfogatokat, melyeket összehasonlítottunk és elemeztünk. Az eredmények azt mutatták, hogy az MRI alapján meghatározott céltérfogatok szignifikánsan kisebbek voltak, mint a CT alapján kontúrozottak. Továbbá, a kontúrozók közötti különbségek csökkentek az MRI képek használatakor. Hasonló következtetésre jutottak más külföldi tanulmányokban is (pl. *Hentschel et al. Strahlenther Onkol* 187:183-90. 2011). Egy amerikai vizsgálatban 300 betegnél végeztek CT és MRI képalkotást és összehasonlították a kontúrokat (McLaughlin et al. *IJROBP* 76:369-378. 2010). Deformábilis képfűziót használva azonosították azokat a területeket, ahol a CT alapú kontúrozás a legnagyobb pontatlanságokat eredményezte. A kapott eredmények alapján ők javasolják a csak CT alapú kontúrozást. Prosztata brachyterápiánál többen is beszámoltak a CT és MRI képalkotás, valamint a kontúrozók közötti összehasonlításról a 4 hetes poszt-

implantációs tervekben (pl. *Amdur et al. IJROBP 43:67-72. 1999, Crook et al. Brachytherapy 3:55-60. 2004, Al-Qaisieh et al. Radiother Oncol 66:181-183. 2002, Han et al. Med Phys 30:1096-1102. 2003, Lee et al. IJROBP 46:83-88. 2000*). Ezekben a vizsgálatokban megállapították, hogy a kontúrozások pontosabban végezhetők el az MRI képeken, ugyanakkor a sugárforrások rekonstrukciójához a CT képalkotást javasolják. Felhívják a figyelmet arra is, hogy a 4 hetes tervekben a kontúrozási bizonytalanságok jelentősen befolyásolják a céltérfogatra vonatkozó dozimetriai paramétereket. Sok tanulmányban megállapították ezeket a bizonytalanságokat, de útmutatók, irányelvek nem születtek a kontúrozásra vonatkozóan. A közeljövőben nem tervezünk erre vonatkozó vizsgálatot, de személy szerint én fontosnak tartanám ennek a tanulmányozását. Célszerű lenne erre is egy multicentrikus nemzetközi vizsgálatot indítani, ami elvezethetne a kontúrozást egységesítő irányelvek ("guideline"-ok) kidolgozásához. Talán a GEC-ESTRO prosztata munkacsoportján belül lenne erre lehetőség, amihez tavaly mi is csatlakoztunk.

3. Prosztata BT-ben a beültetés után 4 héttel jelentősen megváltoznak a dozimetriai viszonyok(saját vizsgálatok). Ugyanakkor más vizsgáló nem talált lényeges különbséget az intraoperatív versus posztimplantációs tervek között. Hol az igazság?

Válasz: A BT-s szakirodalomban abban azért egyetértés van, hogy a sugárforrások beültetése után 4 héttel készített posztimplantációs tervekben a céltérfogat ellátottsága általában romlik. Ohashi (*Brachytherapy 6:246-253. 2007*) és Stone (*Brachytherapy 2:17-25. 2003*) munkacsoportja is talált kis különbségeket, de azok nem voltak szignifikánsak. A vita inkább arról szól, hogy a változás mértéke a szabad vagy a kötött sugárforrások használatánál nagyobb-e és a változásoknak milyen klinikai következményei vannak? Az irodalomban találhatunk adatokat arra vonatkozóan, hogy a szabad sugárforrásoknál kisebb mértékben csökken a céltérfogat lefedettsége (pl. *Moerland et al. Radiother Oncol 91:202-206. 2009*), de vannak tanulmányok, amik ennek az ellenkezőjét állítják (pl. *Heysek et al. Brachytherapy 5:244-250, 2006*). Mi mindkét sugárforrás típusnál tapasztaltunk dozimetriai változásokat, és a szabad sugárforrásoknál jobban csökkent a céltérfogat lefedettsége a kötött sugárforrásokhoz képest (16 % vs. 13 %). Ugyanakkor a dózishomogenitás mindkét sugárforrás típusnál javult, és a szabad sugárforrásoknál volt nagyobb mértékű a változás (DHI: 0,38-ről 0,47-re, vs. 0,39-ről 0,42-re). A dóziseloszlás konformalitása is csökkent mindkét technikánál, de a szabad sugárforrásoknál jobban (COIN: 0,67-ről 0,50-re vs. 0,64-ről 0,56-ra). Az irodalomban található eltérő adatokra kétféle magyarázat adható. Egyrészt a különböző intézetekben más-más típusú sugárforrásokat használtak, és azok szerkezeti kialakítása miatt a prosztatán belüli elmozdulásuk különböző lehet, ami befolyásolhatja a dozimetriai paraméterek időbeli változását. Másrészt, a beültetés után 4 héttel készített tervek általában CT képalkotáson alapulnak, és közsímet, hogy a CT képeken történő prosztatakontúrozás nem könnyű feladat, amit ilyen esetekben még tovább nehezít a beültetett sugárforrások által okozott műtermék a képeken. Az eltérő kontúrozások különböző térfogatokot eredményeznek, ami viszont jelentősen befolyásolhatja a céltérfogat dózisellátottságának a mértékét. Ezt többen is dokumentálták, például *Crook et al. Brachytherapy 1:66-73. 2002, Lee et al. IJROBP 54:457-461. 2002, Al-Qaisieh et al. Radiother Oncol 66:181-183. 2003*.

4. A fentiek ismeretében javasolható-e J 125 BT indikáció körének további szűkítése?

Válasz: Úgy gondolom, hogy az előbbieken ismertetett dozimetriai változások miatt nincs szükség a I-125 prosztata BT indikációs körének a megváltoztatására. A „seed” prosztata BT-nak több évtizedes múltja van, a világon sok-sok tízezer beteget kezeltek ezzel a módszerrel, a klinikai eredmények jók, amik végül is igazolják ennek a módszernek a létjogosultságát a prosztata daganatok sugárterápiájában.

5. Megítélése szerint prosztata BT-ben a késői sugár károsodásokat mikor lehet megítélni a két eltérő technikában (LDR permanens 145 Gy-HDR egy frakcióban 19 Gy)?

Válasz: A késői mellékhatások LDR BT esetén 2-3 éven belül alakulnak ki, ezt követően már ritkán jelenik meg további mellékhatás (*Snyder et al. IJROBP 50:335-341. 2001*). Feltételezzük, hogy az egy frakcióban adott HDR BT után a késői mellékhatások nagy része 1-2 éven belül kialakul, és ezt követően már kevés új mellékhatással kell számolni. Az egyszeri frakcióval adott HDR BT vonatkozásában azonban még kevés az irodalmi adat a rövid követési idők miatt. Egy friss tanulmányban Prada et al. (*Brachytherapy 17:845-851. 2018*) számoltak be a 20,5 Gy egyszeri dózissal kezelt betegek klinikai eredményeiről. Adataik szerint az akut és késői mellékhatások is alacsonyak voltak, és a genitourinális és gasztrointesztinális toxicitás is alacsonyabb volt, mint LDR BT-nál.

6. Oszttja-e az opponens véleményét a Mammo Site korlátaival kapcsolatban, miszerint az indikációs köre igen szűk ennek a technikának? Emlő tumorok APBT-en is ritkán adódik gömb alakú CTV/PTV.

Válasz: Teljesen egyetértek az opponens véleményével, mely szerint a MammoSite applikátor használatának indikációs köre igen szűk. Részleges emlőbesugárzásnál a céltérfogat szinte sohasem gömb alakú. Persze a MammoSite technikánál a konformális besugárzást úgy valósítjuk meg, hogy nem a dóziseloszlást alakítjuk a céltérfogat alakjához, hanem fordítva, a céltérfogatot tesszük hasonlónvá a közel gömb alakú dóziseloszláshoz. Az applikátort behelyezzük az eltávolított daganat helyére a műtési üregbe, majd felfújjuk, és így az eredetileg szabálytalan alakú műtési üreg felveszi az applikátor alakját, vagyis gömb alakú lesz. Ennek viszont az a következménye, hogy a különböző irányokban nem tudjuk figyelembe venni az eltérő ép sebési széleket, és minden irányban azonos sugárterápiás biztonsági zónát kell használni. Ebből következik, hogy a bőr és mellkasfal dózisa magas lehet, ami növeli a mellékhatások kialakulásának a kockázatát. A MammoSite alkalmazásánál több esetet is leírtak, amikor bordatörés lett a magas dózis következménye. Például Brashears et al. (*Brachytherapy 8:19-25. 2009*) 105 beteg kezelését követően háromnál észleltek bordatörést. Egy amerikai tanulmányban (*Huo et al. IJROBP 94:709-718. 2016*) BT-val kezelt több, mint 4 400 beteg adatait dolgozták fel. Adataik alapján a ballon applikátoros kezeléseket követően kb. másfélszeres volt a bordatörések aránya a tüzdélésekhez képest. Saját anyagunkban a tüzdéléses BT-t követően mi nem tapasztaltunk bordatörést. A kedvezőtlen dozimetriai tulajdonságai miatt a klasszikus MammoSite applikátort ma már nem használják. A továbbfejlesztett változatát, ami a centrális csatornán kívül három perifériás csatornát is tartalmaz, elsősorban az Egyesült Államokban alkalmazzák. A több csatorna révén kis mértékben

aszimetrikussá tehető a dóziseloszlás, de az a fajta dóziseloszlás-moduláció, amit a több katéteres tűzdelés nyújt, ezzel az applikátorral sem érhető el.

Végül még egyszer köszönetet mondok Tanár Úrnak az opponensi munkájáért és a támogatásáért, és tisztelettel kérem a válaszaim elfogadását.

Budapest, 2019. január 15.

A handwritten signature in blue ink, reading "Dr. Hajos Péter".