

Válasz dr. Sáfrány Géza opponensi véleményére

Megköszönöm Sáfrány Géza Tanár Úrnak, hogy elvállalta és elkészítette az értekezésem bírálatát. Jó eső érzés számomra, hogy fontosnak tartja és véleményében meg is fogalmazza a sugárfizikusok alapvető szerepét az ionizáló sugárzások orvosi alkalmazása területén.

A formai követelményekkel kapcsolatos megjegyzéseit köszönöm, először röviden ezekre válaszolok. Tanár Úr kritikai megjegyzéseket tett néhány ábramagyarázattal kapcsolatban. Mi, akik naponta látunk és használunk ilyen képeket/ábrákat, sok mindent automatikusan érthetőnek gondolunk és talán ez az oka annak, hogy néhány esetben nem adtam részletes magyarázatot. Ugyanakkor megértem, hogy a brachyterápiával napi szinten nem foglalkozóknak több információra lenne szükség a jobb megértéshez. Legközelebb jobban figyelek erre.

A kiemelt formai hibákra a rövid megjegyzéseim:

23. oldal 9. ábra: Itt van ábramagyarázat, ami három és fél soros. Talán a szűrési lyukak meghatározásának módszerét kellett volna még részletezni. A magyarázat a szövegben egyébként szerepel.

26. oldal, 10. ábra: A védendő szervek (bőr, borda, tüdő, ellenoldali emlő) valóban nincsenek megnevezve az ábrán, de a CT képen különböző színekkel körberajzolva láthatók. A szövegben az ábrahivatkozáskor viszont mindegyik védendő szervet felsoroltam.

27. oldal, 11. ábra: Valóban magyar és angol kifejezések is szerepelnek az ábrán. Magyarul írtuk a védendő szervek neveit, de a többi kifejezés angolul szerepel, mert azok a szoftver részei és nem módosíthatók.

33. és 34. oldal, 17. és 18. ábra: A feliratok angolul szerepelnek. Ezek az ábrák a sugárforrást gyártó cégek katalógusából származnak és csak angol feliratokkal hozzáférhetőek. Természetesen képszerkesztő szoftverrel lehetett volna magyarosítani a feliratokat, de az ábrákon a legfontosabb információk a fizikai méretek, amik mm-ben vannak megadva, és szerintem azok így is egyértelműek.

41. oldal, 22. ábra: A felirat szerint a vékony vonalak az izodózisgörbét mutatják. Három különböző színű vékony vonal van mindegyik CT szeleten, és mindegyik kép bal felső sarkában azonos színkóddal láthatók a vonalakhoz tartozó relatív dózisértékek. Ezért a vékony piros vonal a 100 %-os izodózisgörbét mutatja.

Köszönöm a pontosítást a felezési időkkel kapcsolatban, elfogadom az opponens véleményét. A kifogásolt táblázatban az adatok egyébként csak tájékoztató jellegűek, azokkal az értékekkel soha sem számoltam. A számítógépes tervezőrendszerünkben az irídiumra ugyanaz a felezési idő, amit az opponens is javasol (73,83 nap), de a I-125-re 59,4 nap a javasolt 59,49 nap helyett. Megjegyzem, hogy a felezési időkre különböző kiadványokban és tankönyvekben kissé eltérő adatok találhatóak, és ez ugyanígy igaz a sugárzás átlagenergiájára is. Egyébként a különbségek így is kicsik, az irídiumnál a 0,5 %-os felezési idő különbség

egy felezési idő alatt kisebb, mint 0,2 %-os, a jódnál pedig az 1 %-os különbség 0,8 %-os eltérést eredményez az aktivitásban, aminek valójában nincsen klinikai jelentősége.

Az aktivitások értékét az SI szerint becquerel-ben kell megadni. Ugyanakkor a napi gyakorlatban mind az irídiumnál, mind a jód izotópnál mi még a Ci-t használjuk. Utóbbi esetben a forrásmegrendelésnél a gyártó cég is Ci-ben kéri megadni a kívánt aktivitást. Valószínű, hogy a megszokás miatt használtam a Ci-t, elismerve azt, hogy a tudományos közleményekben az SI mértékegység-rendszert kellene követni. Köszönöm az észrevételt és legközelebb jobban figyelek majd a mértékegységek megadásakor.

Itt felvetődő kérdés, hogy mennyi ideig használták az Iridium-192 izotópot, hogy vették számításba az idővel csökkenő dózisteljesítményt?

Egy Ir-192 sugárforrást általában három hónapig használunk, és ezen idő alatt a radioaktív bomlás miatti csökkenő dózisteljesítményt mindig figyelembe vesszük a besugárzástervezés során és a dózisleadáskor is. A tervezőszoftver és a készülék vezérlőpultja az aktuális dátum alapján mindig korrekciót végez a besugárzási időkre a napi aktivitás figyelembe vételével.

Kérdésem az lenne, hogy a normál szövetek mekkora dózist szenvednek el az egyes rendszerek esetében?

Ebben a vizsgálatban a normálszövetek dózisterhelését csak az EI paraméterrel jellemeztem, ami megadja, hogy a céltérfogat nagyságához képest az ép szövetek hány százaléka kapja meg feleslegesen az előírt dózist. Az értekezés 9. táblázatában láthatók ezek az értékek. Későbbi vizsgálatunkban, amikor az emlőtűzdelést hasonlítottuk össze az IMRT-vel, a tervek kiértékeléséhez létrehoztunk egy "új" szervet, az ún. normál emlőszövetet, amit úgy kaptunk, hogy a teljes emlőtérfogatból kivontuk a PTV térfogatát. A 19. táblázatban láthatók azok az adatok, melyek megadják, hogy különböző dózisértékekkel (az előírt dózis 100, 95, 90, 75, 50 és 25 %-a) mekkora normálszövet térfogatokat sugarazunk be. Ebben az esetben a dózistérfogat hisztogram segítségével bármilyen dózisterhelés meghatározható (pl. $D_{0.1\text{cm}^3}$, D_{max}), de mi csak azokat a paramétereket közöltük, melyeket össze tudtunk hasonlítani más szerzők adataival.

Az alacsony dózisteljesítményű terápiát I-125 sugárforrással végezték. Nem találtam adatot a sugárforrásra vonatkozóan a magas dózisteljesítményű terápia esetében! Kérdésem az lenne, hogy milyen sugárforrást – Ir-192? - használtak? Azt is kérdezném, hogy mekkora volt a sugárforrások dózisteljesítménye?

A Bevezetés 8. oldalán említem, hogy a betegeket HDR afterloading készülékkel és Ir-192 sugárforrással kezeltük. Később a 4.9.3 és 5.13 fejezetekben már csak a HDR BT kifejezést használom, és tényleg nem említem a sugárforrás típusát. Természetesen itt is Ir-192 volt az izotóp. Ugyanakkor a Megbeszélés 6.7 fejezet címében megint szerepel az Ir-192 kifejezés.

I-125 sugárforrásokkal végzett tűzdeléseknél a kezdeti dózisteljesítmény 7,05 cGy/óra, míg egy új HDR Ir-192 sugárforrásnál kb. 90-120 Gy/óra, ami három hónap alatt kb. 36-48 Gy/óra-ra csökken. Ezek az adatok a céltérfogatot körbevevő referencia időzsigörbére vonatkoznak, ami átlagosan 3-7 mm-re van a sugárforrásoktól.

A további feltett kérdésekre a válaszaim a következők.

1. Milyen determinisztikus és sztochasztikus káros sugárhatások alakulhatnak ki emlő és prosztata tumoros betegekben brachyterápiás kezelés következtében?

Válasz: A determinisztikus és sztochasztikus hatások fogalmát elsősorban a sugárvédelemben használják. A determinisztikus azt jelenti, hogy egy bizonyos dózis felett mindig kialakul a hatás, van egy küszöbdózis, és felette a hatás nagysága arányos a dózissal. A sztochasztikus hatásnak nincsen küszöbdózisa, kis dózisoknál is létrejöhet, de a dózis nagysága csak a kialakulás valószínűségét növeli és nem a nagyságát. A sugárvédelemben előforduló dózisokhoz képest a terápiás dózisok nagyságrendekkel nagyobbak, ezért a hatásuk determinisztikus. Hiszen éppen azért adunk le olyan nagy dózisokat, hogy a hatásuk biztosan bekövetkezzen, azaz elpusztítsuk a daganatos sejteket. A daganaton kívüli normálszövetek és a közelben levő egyéb szervek alacsonyabb, de nagyságrendileg hasonló dózisokban részesülnek, ezért azok károsodása is determinisztikusnak tekinthető. Az egyéni sugárérzékenység persze befolyásolhatja az esetleges mellékhatások kialakulását és súlyosságát.

Emlőbesugárzás után kialakulhat az emlőállomány kötőszöveti fibrózisa, és inkább a teleterápiás technikáknál a bőr késői atrófiája, pigmentációja és teleangiectasiája. Előfordulhat még tüdőfibrózis és késői cardialis toxicitás is, de ezek részleges emlőbesugárzás esetén klinikai szempontból nem jelentősek, inkább a teljesemlő-besugárzás után léphetnek fel. Prostatadaganatos betegek brachyterápiája után akután (az implantációt követő 3 hónapban) a prosztata és urethra, valamint a rectum gyulladásával összefüggő panaszok jelentkezhetnek. Prostatatabesugárzásnál késői gasztrointesztinális (elsősorban radiogén proctitis) és genitourinális mellékhatások léphetnek fel. Utóbbiak közé sorolható a gyakori vizelés és irritatív tünetek. Késői káros sugárhatás lehet az urethra záróizomzatot érintő hegesedés és fibrózis is. Továbbá, a hólyagalapon és a rectum nyálkahártyáján atrófia és hegesedés alakulhat ki. A prosztata brachyterápia kevesebb determinisztikus káros hatást okoz a bélrendszerben, mint a külső besugárzás, köszönhetően a belet és rectumot ért kisebb dózisnak, ugyanakkor némileg többet az urethrán és záróizmokon a brachyterápia jellegéből fakadó nagyobb urethra dózis miatt.

Sztochasztikus jellegzetessége van az ionizáló sugárzás okozta daganatkeltő hatásnak, melyek csak epidemiológiai módszerekkel mutathatók ki. A nagy számok törvénye alapján statisztikai módszerekkel mondhatjuk csak meg, hogy milyen valószínűséggel alakul ki egy másodlagos daganat. Ezek a valószínűségek természetesen nagyon alacsonyak, és a kockázatukat ellensúlyozza a terápiás besugárzás gyógyító hatása. Egy friss tanulmányban összehasonlították a különböző emlőbesugárzási technikák másodlagos daganatkeltő hatásainak a kockázatát (*Hoekstra et al. Radiother Oncol 128:428-433. 2018*). Megállapították, hogy a részleges emlőbesugárzás 2-4 szeresére csökkenti a kockázatot a teljesemlő-besugárzáshoz képest. Öt különböző részleges emlőbesugárzási technikára is elvégezték a számolásokat, beleértve a külső besugárzásokat is, és azt kapták, hogy az összes technika közül az emlőtűzdelésnél a legkisebb ez a kockázat. Például egy 50 éves beteg kezelését követően tűzdelés-

nél a kockázati érték 1,3 %, míg külső besugárzásoknál kb. 3 %. A tanulmány felhívja a figyelmet a másodlagos tüdődaganatok kialakulásának fontosságára, amik az összes daganattípus több mint 75 %-át teszik ki. Itt is a tüzeléses brachyterápia után a legkisebb a kockázat 1,1 %-kal, szemben a külső besugárzásokra kapott 2,5-3,5 %-kal. Prosztatára sugárterápiájánál a brachyterápia igazoltan kevesebb másodlagos daganatindukciót okoz, mint a külső besugárzási technikák, az ép szövetet ért kisebb integrált dózis miatt és a kockázat gyakorlatilag nem nagyobb, mint csak műtétet követően (*Huang et al. Radiother Oncol 98:81-86. 2011, Murray et al. Radiat Oncol 8:172. 2013, Wallis et al. BMJ 352:i851. 2016*).

2. Az irídium-192 sugárforrás dózisteljesítményének terápiás felhasználás alatti csökkenése befolyásolhatja-e a terápiás eredményeket?

Válasz: Az irídium-192 izotóp felezési ideje kb. 74 nap, és egy sugárforrást általában 90 napig (3 hónap) használunk betegkezelésre. Ezen időszak alatt a kezdeti dózisteljesítmény (kb. 120 Gy/óra) kevesebb, mint a felére csökken, de még így is a nagy dózisteljesítmény (HDR) tartományba esik (>12 Gy/óra). A leadott dózis természetesen mindig ugyanakkora és a besugárzási időt mindig az aktuális dózisteljesítmény figyelembevételével számítjuk ki. Véleményem szerint a dózisteljesítmény ilyen mértékű változásának nincsen hatása a klinikai eredményekre (lokális kontroll, mellékhatások). Nem ismerek olyan tanulmányt, ami ezzel ellentétes véleményt fogalmazna meg. Ilyen dózisteljesítmény intervallumban a terápiás eredményeket a dóziseloszlás minősége (konformitás és homogenitás) határozza meg.

3. Hogyan alakul a normálszöveti mellékhatások gyakorisága az emlőtűzelés és az intenzitásmodulált sugárterápia viszonylatában?

Válasz: A normálszöveti mellékhatások gyakorisága mindkét technikánál alacsony, de a fizikai-dozimetriai jellegzetességek meghatározzák a mellékhatások kialakulásának formáit. A brachy- és a teleterápia között egyik alapvető különbség az, hogy brachyterápiánál mindig kisebb térfogatot sugározunk be, mivel a klinikai céltérfogatot (CTV) nem kell kiterjeszteni a tervezési céltérfogat (PTV) létrehozásához. Ez nagyságrendileg azt jelenti, hogy egy ugyanakkora CTV ellátásához IMRT-vel kb. kétszer nagyobb térfogatot kell besugározni az előírt dózissal, mint brachyterápiánál. Ezzel szemben IMRT esetén a dóziseloszlás a céltérfogaton belül nagyjából homogén, míg a brachyterápiánál szükségszerűen kialakulnak nagy dózissal besugározott területek a céltérfogaton belül, ami inhomogén dóziseloszlást eredményez.

IMRT-nél és általában a teleterápiával végzett részleges emlőbesugárzásnál a bőr mellékhatások gyakoribbak, ami a brachyterápia bőrkímélő hatásával magyarázható. A fibrózis általában nagyobb térfogatot érint teleterápiás kezelés után (mivel nagyobb a PTV), de brachyterápiát követően a kisebb térfogatra korlátozódó fibrózis kifejezettebb lehet az inhomogén dóziseloszlás miatt. Klinikai vizsgálatokban a teleterápiás és brachyterápiás részleges emlőbesugárzást eddig még nem hasonlították össze közvetlenül, mivel a randomizált vizsgálatokban mindig a teljesemlő-besugárzás volt a kontroll kar.

Saját vizsgálataink alapján a részleges emlő brachyterápiás karon szignifikánsan kisebb volt a bőr mellékhatások aránya a teljesemlő-besugárzáshoz képest, míg a tumorágyra lokalizált fibrózis gyakoribb volt a brachyterápiás karon. A multicentrikus GEC-ESTRO randomizált

vizsgálatban (Polgár et al. *Lancet Oncol* 18:259-68. 2018) a kozmetikai eredmények mindkét karon hasonlóak voltak, de a bőr mellékhatások aránya szignifikánsan alacsonyabb volt brachyterápia után, míg a fibrózis arányában nem volt különbség a teljesemlő-besugárzáshoz képest. A firenzei randomizált részleges emlőbesugárzási vizsgálatban (Livi et al.; *Eur J Cancer* 51:451-63. 2015) mind a korai, mind a késői bőr mellékhatások aránya kedvezőbb volt az IMRT-vel végzett besugárzások után a teljesemlő-besugárzáshoz képest. Ugyanakkor, fibrózisra vonatkozó adatokat a szerzők nem közölték. Fázis II vizsgálatunkból szerzett saját tapasztalataink alapján a képvezérelt IMRT-vel végzett részleges emlőbesugárzás után mind a bőr, mind a parenchymás mellékhatások mértéke elhanyagolható (Mészáros et al., *Strahlenther Onkol* 193:70-79. 2017).

4. Hogyan befolyásolja a terápia eredményeit a különböző kontúrozók által meghatározott különböző céltérfogat?

Válasz: A céltérfogat meghatározására irányuló vizsgálatok kvalitatív és kvantitatív módon értékelik ki a különböző kontúrozók által rajzolt kontúrokat, és az eredményeket felhasználva fogalmaznak meg kontúrozási útmutatókat. Ezt tettük mi is a részleges emlőbesugárzásnál. A klinikai gyakorlatban természetesen mindig csak egy kontúr alapján készítjük a besugárzási tervet és közvetlenül nem tudjuk figyelembe venni annak esetleges pontatlanságát. A kontúrozási útmutatók szerepe elsősorban az, hogy szisztematikus hibák ne forduljanak elő a céltérfogat körberajzolásánál, a pontatlanságok pedig a lehető legkisebbek legyenek. Az egyéni, randomszerű pontatlanságokat teljesen nem lehet kiküszöbölni. Arra vonatkozóan, hogy az eltérő kontúrozásoknak milyen klinikai következményei lehetnek, nem ismerek vizsgálatot. Valójában ennek a tanulmányozása szinte kivitelezhetetlen, mert a beteget mindig csak egy adott kontúr alapján tervezzük, ill. kezeljük. Szigorú minőségbiztosítási feltételek mellett a pontatlanságok csökkenthetők, például ha többen, egymással megbeszélve végzik a kontúrozást, ill. ha valaki második személyként még egyszer ellenőrzi a kontúrozást.

5. Sugárbiológiai vizsgálatok azt mutatják, hogy kis dózisteljesítménnyel végzett brachyterápia esetén jóval rövidebb idő alatt leadható a tervezett összdózis mint nagy dózisteljesítményű terápia esetén. Ez növeli a tumor kontrollt. Ugyanakkor a kis dózisteljesítményű besugárzás jobban védi a normál szöveteket, mivel a besugárzás ideje alatt kijavíthatóak a sugárkárosodások. Jelölt eredményei alapján azonban a legtöbb paraméter jobb volt nagy dózisteljesítménnyel végzett brachyterápia esetében. Mivel magyarázható ez? Szerepet játszhat-e az, hogy a kis dózisteljesítményű sugárforrást állandó jelleggel ültették be, így a sugárexpozíció időtartama hónapokban, években mérhető?

Válasz: Értekezésemben nagy és kis dózisteljesítményű prosztata brachyterápiánál a dóziseloszlást jellemző dózis-térfogat paramétereket hasonlítottam össze. A paraméterekben jelentkező különbségeket nem a dózisteljesítmény, hanem a sugárforrások típusa és elhelyezkedésük okozta. A kis dózisteljesítményű, véglegesen beültetett izotópoknál ("seed"-ek) egy betegnél mindig azonos aktivitású sugárforrásokat használunk, ezért a dóziseloszlás alakját csak azok térbeli elrendezésével tudjuk változtatni. Nagy dózisteljesítményű (HDR) kezelésnél ún. léptető sugárforrást használunk, ami lehetővé teszi, hogy a térbeli elhelyezésen kívül az egyes pozíciókban a sugárforrás megállási idejének a változtatásával is formáljuk a

dóziseloszlás alakját, illetve befolyásoljuk a homogenitását. Ennél a technikánál több szabadsági fok áll rendelkezésünkre konformális besugárzás végrehajtásához. Ezen kívül, természetesen a sugárzás energiájának is van szerepe a dóziseloszlások kialakulásában, de a sugárforrások közvetlen közelében ennek a hatása nem jelentős. Az általam vizsgált paraméterek nem függtek a dózisteljesítménytől, a kedvezőbb HDR-s adatokat az eltérő sugárforrás típus és besugárzási technika eredményezte. A végleges klinikai eredményeket természetesen befolyásolja a dózisteljesítmény is, melynek értékelése és elemzése a jövő feladata lesz, amit a klinikus kollégákkal együtt tervezünk elvégezni.

Ismételten köszönetet mondok Tanár Úrnak az opponensi munkájáért, elismerő szavaiért, és tisztelettel kérem a válaszaim elfogadását.

Budapest, 2019. január 15.

Dr. Hajdu Péter