

## Válasz dr. Zaránd Pál opponensi véleményére

Köszönöm Zaránd Tanár Úrnak opponensi munkáját és elismerő szavait az intézetünkben folyó brachyterápiás kezelések jelentőségéről és fontosságáról.

Először röviden válaszolok az értekezés és téziszűzet szerkezetére vonatkozó megjegyzésére. Az MTA Doktori Szabályzata nem ad részletes útmutatót a formai és tartalmi követelményekről. Ezért megnéztem néhány korábban készült dolgozatot és téziszűzetet, és azokat használtam mintaként.

Egyetértek Tanár Úrral abban, hogy a helyesírásra vonatkozó nyelvtani szabályok betartásából még nem következik a hibátlan, könnyen érthető fogalmazás. Ugyanakkor a dolgozat nyelvezetével kapcsolatos kifogását nem támasztja alá valós példákkal. Egy esetet említ a magyar fordítással kapcsolatban. Az eredeti angol "stepping source" kifejezést én "léptető sugárforrás"-ként használom az általa javasolt "léptetett sugárforrás" helyett. Lehet, hogy nem ez a pontos megnevezés, de a hazai szakmai közéletben ez a kifejezés terjedt el. Lehetne még "lépegetős"-nek vagy "lépő"-nek is fordítani, de mindkettő eléggé furcsán hangzik. Megjegyzem, hogy a Google fordító is a "léptető" kifejezést javasolja.

Nagyon köszönöm Tanár Úr megjegyzését, amiben felhívja a figyelmemet a 60-as és 80-as években hazánkban végzett korai afterloading-os kezelésekre. Természetesen nagyra értékelem az akkori kollégák munkáját, akik a korlátozott technikai-technológiai lehetőségek mellett innovatív ötleteket követően kezeltek daganatos betegeket ezzel a technikával. Saját klinikai és tudományos munkám, azonban a modernebb, távvezérelt HDR készülékekhez kötődik, ezért a más típusú sugárforrásokkal és másfajta technikai megoldások alapján végzett brachyterápiás kezeléseket nem említettem a Bevezetésben. Ugyanakkor hivatkozom Tanár Úr egyik volt munkatársának, Mayer Árpád Tanár Úrnak egy korai publikációjára (Ref. 6), melyben a HDR-s technika első hazai alkalmazásáról számolnak be az Uzsoki utcai kórházból.

**Kérdés: Miért nem említi meg, hogy az eltérés mikor jelentős, nemcsak statisztikailag szignifikáns?**

**Válasz:** A kérdés alapján számomra nem teljesen egyértelmű, hogy az opponens mit ért jelentős-ön. Ugyanis magának a szignifikáns szónak a jelentése is: jelentős, fontos, lényeges, a véletlen hatásától eltérő (lásd. Prohászka, Füst, Dinya: *Biostatisztika a klinikumban, Semmelweis Kiadó, 2009, 191. oldal*). A szignifikancia vizsgálatokkal azt tudjuk kimutatni, hogy valamilyen megfigyelt hatás vagy különbség nem a véletlen műve-e? De technikai értelemben a szignifikáns - azaz jelentős - egyáltalán nem jelenti azt, hogy a különbség fontos is. A statisztikai szignifikancia és a gyakorlati jelentőség vagy fontosság két különböző dolog. Ha a jelentőséget a klinikai eredmények szempontjából nézzük, akkor annak megállapítása, hogy a különbség klinikai szempontból jelentős-e, nem egyszerű feladat. Csak megfelelő nagyságú esetszám esetén lehet egy adott dozimetriai paraméter és egy klinikai hatás közötti összefüggést megállapítani. Értekezésemben a dozimetriai paraméterek közötti

különbségeket vizsgáltam és statisztikai szignifikanciát a  $p < 0,05$  értéknél állapítottam meg. Annak eldöntése, hogy a szignifikáns különbség klinikailag jelentős-e, túlnő az értekezésben megfogalmazott célkitűzéseken, Természetesen ezt fontos feladatnak tartom, és a jövőben a klinikus kollégákkal együttműködve szeretnék majd ezeket a kérdéseket megválaszolni.

**Kérdés:** *Az értekezésben vizsgált esetek, megállapítások a két utóbbi év közé esnek. Változtat-e ez a szerző megállapításainak érvényességén, különösen a conformal index napi használatára/szerepére vonatkozóan?*

**Válasz:** Igaza van Tanár Úrnak abban, hogy a dóziseloszlás konformalitására különböző definíciók léteznek a szakirodalomban. Néha még az elnevezések is különböznek (pl. conformal vagy conformity index), pedig a definíciók azonosak. Ez néha zavaró és félreértéseket okozhat. Intézetünkben a napi klinikai munkában és a közleményeinkben is a Dimos Baltas által 1998-ban közölt definíciót használjuk (*IJROBP 40:515-524. 1998*), és ez igaz az európai brachyterápiás közösségre is. Ennek elfogadottságát mutatja az is, hogy a 2018-ban közzétett GEC-ESTRO irányelvekben is ennek a paraméternek a használatát javasoljuk emlőtűzdelések terveinek kvantitatív dozimetriai elemzésére (*Strnad V, Major T, Polgár Cs. et al. ESTRO-ACROP guideline: Interstitial multi-catheter breast brachytherapy as Accelerated Partial Breast Irradiation alone or as boost– GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group practical recommendations. Radiother Oncol 128:411-420. 2018.*). Elemzéseimben és eredményeinknek a mások adataival történő összehasonlításakor is mindig ezt a paramétert használtam, ezért minden megállapításom és azok érvényessége is erre vonatkozik.

Igaza van Tanár Úrnak abban, hogy a 6. táblázatban a PDS rendszerre vonatkozó HI index 0,71-es szórásértéke hibás. Köszönöm az észrevételt. A helyes érték 0,06. Az eredeti közleményben (*Major et al. Acta Oncol 42:15-21. 2003*) a jó érték szerepel, az értekezésben elírás történt. Ez azonban nem változtat azon a tényen, hogy adataink alapján a PDS-nél (Párizs-i dozimetriai rendszer) voltak leghomogénebbek a dóziseloszlások. Ez nem meglepő, mert a PDS szabályainak létrehozásakor az egyik legfontosabb szempont a megfelelő dózishomogenitás biztosítása volt.

**Kérdés:** *Mi indokolta, hogy a az 5.2-5.6 fejezetekben szereplő 8, 9, 15, 16, 18, 20, 21, 23 táblázatok (valamennyi az emlőtűzdeléssel kapcsolatos,) a tézisekben csak hiányosan szerepelnek?*

**Válasz:** A magyarázat a téziszüzet korlátozott terjedelme. A szabályzat szerint a tézisek a doktori mű összefoglalója füzet formájában. A téziszüzetben, ami így is 32 oldalas, csak az eredményeket alátámasztó legfontosabb adatokat mutattam be, ezért a kifogásolt táblázatok nem kerültek bele.

**Kérdés:** *A fejezet 26. ábráján az ábraszöveg szerint 49 beteg adatai alapján készült, számolni viszont csak tizenhat „pontot” tudtam. Nincs elírás? Egyébként  $p < 0,05$  az általam megszámlált 16 ponttal is fennáll.*

**Válasz:** A 26. ábrán csak 16 (pontosabban 17) pont látható. A vizsgálatban több olyan beteg is volt, akiknél a V100 és a D90 értékek megegyeznek, és ezért a hozzájuk tartozó azonos pontok egymásra vetülnek a grafikonon. Ez az oka annak, hogy kevesebbnek tűnik az esetszám. Például 7 betegnél volt a V100=90% és a D90=100% , és ezért ennek a 7 betegnek az adatai egy pontként ábrázolódnak. A grafikon 49 beteg adatai alapján készült.

A 6.2 Képzérelt emlőtűzdelés fejezetcímre vonatkozó megjegyzést, miszerint ez félrevezető, nem tartom indokoltnak. CT képalkotást valóban csak a tűzdelések után végeztünk tervkiértékelés céljából, de a katéterek számának és helyének meghatározása a szűrési irányból készített röntgenkép alapján történt, figyelembe véve a műteti üreg falába helyezett sebészi klipek térbeli helyzetét. Az igaz, hogy ez nem valódi 3D-s képzérelés, mint amit később a tűzdelés előtti CT képalkotás használatával vezettünk be, de magát a tűzdelést ekkor is mindig röntgenképalkotás alapján végeztük, amit szerintem nevezhetünk képzérelésnek.

**Kérdés:** *Vizsgálták-e a légzéskapuzás lehetőségét (Gated Rapid Arc)? Ezzel az elmozdulások lényegesen csökkenthetők, és a PTV összehasonlítás korrekt lenne. A Real-time Position Management™ (RPM) Respiratory Gating lassan 10 éves.*

**Válasz:** Vizsgálatunk során az IMRT-s tervekben a PTV-t úgy hoztuk létre, hogy a BT-s PTV-t minden irányban 5 mm-rel megnöveltük, ezért a megfigyelt dozimetriai különbségek részben ennek a nagyobb térfogatnak köszönhetők. Légzéskapuzásos technikával lehetne kisebb margót használni, de akkor a besugárzási idő lényegesen megnövekedne. Ez az oka annak, hogy a módszert kevés intézetben alkalmazzák rutinszerűen, és inkább csak tüdődaganatok és a rekeszizomhoz közeli hasi céltérfogatok besugárzásánál. Technikailag egyébként mi is meg tudnánk csinálni. Néhány szerző vizsgálta, hogy részleges emlőbesugárzásnál milyen mértékben indokolt a légzőmozgás figyelembe vétele (*Yamashita et al. IJROBP 84:331-335. 2012, Meattini et al. Radiol Med 120:1078-1082. 2015*), és megállapították, hogy normál légzés mellett a műteti üreg intrafrakcionális elmozdulása kisebb, mint 3 mm, ezért nincs szükség sem 4D-CT alapú tervezésre, sem kapuzásra. Más szerzők teljesemlő-besugárzásnál mérték a mellkasfal légzés miatti elmozdulását és azt 2 mm-nél kisebbnek találták (*Ricotti et al. Radiother Oncol 122:79-86. 2017, Hirata et al. (Radiother Oncol 124:118-123. 2017)*). Egyébként az AAPM TG-76 munkacsoportja (*AAPM Report No. 91, 2006*) csak 5 mm-nél nagyobb daganatmozdulásnál javasol bármilyen intrafrakcionális mozgást figyelembe vevő technika alkalmazását. Más szerzők a mélybelégzés hatását vizsgálták és megállapították, hogy bal oldali daganatnál a légzés visszatartásos technikával (DIBH, "deep inspiration breath hold") jelentősen csökkenthető a védendő szervek dózisa (*Moran et al. IJROBP 75:294-301. 2009, Essers et al. Acta Oncol Early Online:1-7. 2014*). Egyébként ezt a technikát teljesemlő-besugárzásnál már mi is alkalmaztuk. Megjegyzem, hogy intézetünkben néhány hónapja kezdtük el a részleges emlőbesugárzást a robotkaros besugárzó készüléken (Cyberknife), amin valósidejű tumormozgás követést ("tracking") tudunk végezni. Ezzel a technikával tovább csökkenthető a CTV-PTV biztonsági zóna, ha nem is nullára, de néhány mm-re. Terveink között szerepel ennek a modern külső besugárzási technikának a BT-s tűzdelésekkel történő összehasonlítása.

***Kérdés: A Radformation alábbi programja kifejezetten az Eclipse programhoz készült: <https://www.radformation.com/ezfluence/ezfluence>. A premarket notification 2017 decemberi, ingyenesen kipróbálható. Élnék-e ilyen lehetőségekkel?***

**Válasz:** Megnéztem a Tanár Úr által javasolt honlapot. Az EZFluence szoftverrel egyszerűbbé és gyorsabbá tehető az emlőbesugárzások tervezése. Nekem azonban úgy tűnik, hogy ez csak teljesemlő-besugárzásnál használható és részleges emlőbesugárzásnál nem. Mindenesetre köszönöm, hogy felhívta erre a lehetőségre a figyelmemet. Megnézzük majd, hogy milyen módon tudjuk ezt a szoftvert a klinikai munkánkban használni.

**Kérdés: Melyik tervet tekintik reálisnak, és melyik szerepel a kórtörténetben?**

**Válasz:** Az ultrahang alapú intraoperatív tervezés részletes dozimetriai adatait rögzítjük a betegek kezelési lapjában. A négyhetes posztimplantációs dozimetriát nem végezzük rutinszerűen minden betegnél. A korábbi vizsgálatainkban kapott eredmények ismeretében viszont ma már törekedünk arra, hogy az intaroperatív tervben a céltérfogat-lefedettség közel 100%-os legyen, hogy még annak csökkenése esetén is elfogadható legyen majd a posztimplantációs besugárzási terv. A nemzetközi ajánlások minőségbiztosítási célból javasolják a posztimplantációs dozimetriát, de rutinszerűen nem minden intézetben végzik azt el. Elsősorban a kapacitások korlátozottsága és a plusz költségek miatt. Ugyanakkor vannak szerzők, akik megkérdőjelezik a posztimplantációs dozimetria rutinszerű alkalmazásának jogosultságát. Potters et al. (*IJROBP 65:1014-1019. 2006*) kiváló korrelációt találtak az intraoperatív és posztoperatív dozimetriai paraméterek között, ezért elhagyhatónak tartják a posztimplantációs dozimetriát. Mitina et al. (*JMIRO 60:260-267. 2016*) megállapították, hogy valósidejű intraoperatív tervezéssel a betegek biztonságosan kezelhetők és nem jelent számukra előnyt a 4 hetes posztimplantációs dozimetria, amennyiben a kezeléseket gyakorlott szakemberek végzik. Ugyanakkor emlékeztetnek arra, hogy problémás esetekben indokolt lehet a 4 hetes CT alapú tervezés. Érdemes még megjegyezni, hogy a védendő szervek dozimetriai elemzése csak az intraoperatív tervekben lehetséges, ezt mi minden esetben elvégezzük és dokumentáljuk is a kezelési lapban.

**Kérdés: Mennyiben lehetséges egy kétdimenziós rendszert egy háromdimenzióssal korrekt módon összehasonlítani?**

**Válasz:** Számomra nem teljesen világos, hogy mit ért az opponens kétdimenziós rendszeren. A dozimetriai rendszerek összehasonlítását dózis-térfogat paraméterekkel először szabályos, majd valódi céltérfogatokra végeztem el. A térbeli kiterjedéseket mindig figyelembe vettem és az összehasonlítás is háromdimenziósan történt. Kétdimenziós rendszernek talán azt a technikát nevezhetjük, amikor a tervezést kétirányú röntgenfelvételek alapján végeztük. Ekkor valóban nem ismert a 3D-s céltérfogat, de a katéterek térbeli rekonstrukciója és a dóziseloszlás meghatározása, majd kiértékelése ilyenkor is háromdimenziósan történt. Természetesen ezzel a módszerrel nem lehet olyan konformális dóziseloszlást létrehozni mint a CT-alapú valódi 3D-s tervezéssel. Ezt a megállapítást eredményeinkkel igazoltuk.

Az Irodalomjegyzékre vonatkozó hazai előzményekkel kapcsolatos megjegyzéshez csak annyi kiegészítést teszek, hogy Mayer Tanár Úr közleménye is szerepel a hivatkozások között (Ref.6).

**Kérdés:** *A szerző az értekezés „Következtetések és az eredmények alkalmazhatósága a klinikai gyakorlatban” fejezetben 11 pontot sorol fel. Kérem, pontonként adja meg, hogy melyik közlemény támasztja alá az egyes pontokat? Melyik eredményt tartja tudományosan újnak (tézisnek), és melyik csak technikai részlet?*

**Válasz:** Az alábbiakban mindegyik ponthoz megadom, hogy mely közlemények támasztják alá az adott pontban megfogalmazott következtetéseket.

1. Major et al. *Radiother Oncol* 62:103-111, 2002, *Acta Oncol* 42:15-21, 2003
2. Major et al. *Strahlenther Onkol* 181:89-96, 2005
3. Major et al. *J Contemp Brachyther* 3:150-155, 2011
4. Major et al. *Radiother Oncol* 79:321-328, 2006
5. Major et al. *Radiother Oncol* 90:48-55, 2009, *Brachytherapy* 10:421-426, 2011
6. Major T, Polgár Cs. *J Contemp Brachyther* 9:89-98, 2017
7. Major et al. *Radiother Oncol* 122:17-23, 2017
8. Major et al. *Brachytherapy* 14:925-932, 2015
9. Major et al. *Phys Med* 30:909-913, 2014
10. Herein A,..., Major T. *Magy Onkol* 59:148-153, 2015
11. Major et al. *Brachytherapy* 16:608-615, 2017

Véleményem szerint az 1-8. és 11. pontokban közölt következtetések, illetve eredmények nemzetközi szinten is újnak számítanak, még akkor is, ha azok egy része bizonyos technikai feltételek (pl. kettős CT képalkotás emlőtűzdelésnél, Mammosite applikátor, CT/MRI képalkotás prosztata posztimplantációs dozimetriájánál) bevezetéséhez, illetve meglétéhez kötődnek. A 9-10. pontokban megfogalmazott következtetések hazai szinten újak, nemzetközi szinten pedig hozzájárulnak a felvetett problémák ellentmondásosságának a tisztázásához.

Végezetül ismét megköszönöm Zaránd Tanár Úrnak az opponensi munkát és tisztelettel kérem a válaszaim elfogadását.

Budapest, 2019. január 15.

*Dr. Major Péter*