

OPPONENSI VÉLEMÉNY

Dr. Major Tibor: **Dóziseloszlások kvantitatív elemzése emlő és prosztataga daganatok brachyterápiás tüzdeléseinel: a Párizs-i dozimetriai rendszertől a képzérelt, inverz optimalizálásig** című MTA Doktora pályázatáról.

A Szerző a MTA doktori értekezését 116 oldalon fejt ki, benne az Irodalomjegyzék, együtt saját közleményeivel, de külön is feltüntetve a munka alapjául szolgáló dolgozatait és könyv fejezeteit. Az értekezésben gyakran előforduló rövidítések jegyzéke jól áttekinthető, a végén szokás szerint a köszönetnyilvánítással, de előtte még igen rövid összefoglaló kiemeli a Szerző tudományos munkájának korábbi és újabb eredményeit a vizsgált két lokalizációban, igen ügyes megoldás. Ebben az egyes dozimetriai rendszerek, sugárforrások (kötött/szabad), és brachyterápiás applikátorok (ballon, vagy tű) kerülnek bemutatásra előnyeikkel/hátrányukkal. Talán ide kívánczik megjegyzésem is, miszerint a ballon brachyterápia nem tekinthető brachyterápiás tüzdelésnek. A pályázat nyelvezete kifogástalan, a magamfajta klinikus számára is jól érthető, jelezve, hogy a sugárterápiában a klinikus, sugárfizikus (esetenként sugárbiológus, informatikus) „egy hajóban eveznek”. A Szerző a helyesírás ellenőrzésére a MTA Nyelvtudományi Intézetének szabályzatát használta, elkerülendő főleg az idegen szavak írása körül néha előálló polémiát.

A pályázat értékelését tulajdonképpen az opponens előtt már elvégezték a sugárterápiát jelenleg meghatározó folyóiratok (Radiother Oncol., Strahlenther Oncol., Acta Oncol. stb.) lektorai, hiszen a Szerző munkatársaival ezekben a folyóiratokban már korábban közölt maradéktalanul vizsgálatainak/méréseinek fontosabb részeit és eredményeit. Major dr. a témában még 2017-ben is publikál (az értekezés beadásának éve), jelezve, hogy kutatását mind a mai napig folytatja, ugyanakkor nem feledkezik meg magyar nyelven is beszámolni a kutatás eredményeiről (Pl. Magyar Onkol.). Az opponens azáltal is szerencsés helyzetben van, mert a Szerző egyik munkatársának, dr. Polgár Csabának MTA doktori értekezését is bírálhatta, így az emlőrák brachy/teleterápiájának klinikusi aspektusait és eredményeit részleteiben is megismerhette.

A disszertáció felépítése logikus, megfelel mindennek előtt a szakfolyóiratok által megkívánt szerkezetnek. A Bevezetés fejezetben a szövetközi vagy interstitialis brachyterápia (BT) korábbi korszakait is megemlíti és elvezet a manapság használatos technikákig, fókuszálva a dóziseloszlások mérésének lehetőségeire nagy és alacsony dózisteljesítmény (high dose rate: HDR, low dose rate: LDR) használata esetén. Vezér elv a BT különböző technikáival és módszereivel elérhető optimális dózis homogenitás és lefedettség elérése az ehhez szükséges képi diagnosztikával applikáció előtt, közben, utána (UH, CT, esetleg MRI). Dicséretes módon a Szerző megemlékezik Kisfaludy Pálról is, aki az 1930-as években korszakos klinikai munkát végzett szövetközi BT-vel emlőrákokban, szinte dozimetria nélkül. A munka további része átvezet a **Céltűzések** fejezetbe, amiben a Szerző felsorolja, hogy saját munkája, illetve

kutatása a dóziseloszlások elemzésében miként változott az idővel és az újabb technikák bevezetésével az Országos Onkológiai Intézetben(O.O.I),amit nevezhetünk egyfajta BT-s idő utazásnak is .A **Vizsgálatok és módszerek** fejezetben a sugárterápiában általában használatos paraméterek leírása után a Szerző áttér munkájának talán legelmélyültebb részére,hagyományos és optimalizált dozimetriai rendszerrel készített besugárzási terveket emlő BT-nál,tűzdelés és ballon applikátor technikával,mely utóbbi egy európai,prospektív fázis 2 vizsgálat volt. Ebben súlyponti szempont a CT-alapú tervezés által nyújtott előnyök bemutatása. A GEC-ESTRO emlődaganat munkacsoportjával Major dr.klinikus munkatársaival részt vettek a részleges emlő BT/teljes emlő randomizált vizsgálatában is, amiben a 90 %-os lefedettség,dózis-térfogat,védendő szervek sugárterhelése kiemelt szempontok voltak. A nemzetközi és magyarországi vélemény különbségek feloldását is szolgálja a BT versus konformális,versus intenzitásmodulált sugárterápia összehasonlítása részleges emlő besugárzásban.A betegkiválasztásnál,kontúrozásnál,besugárzás tervezésnél a GEC-ESTRO ajánlását vették figyelembe, ezáltal a nemzetközi szakirodalom is hivatkozik munkájukra! Igen szellemes a CT adatok alapján kontúrozó klinikusok munkájának felmérésére szolgáló GEC-ESTRO-val a vizsgálatuk és ezek kvantitatív elemzése a PTV-re vonatkozóan.Ennek eredményeként a céltérfogat kontúrozására BT-ben ajánlásokat fogalmaztak meg,függően a műtési technikától.

Major dr.Magyarországon megkülönböztetett helyzetben van azáltal,hogy a prosztata BT jelenleg elfogadott minden módszerének és technikájának részese lehet,a sugárfizikus oldalról. Ő él is ezzel a lehetőséggel,HDR afterloading technikával és véglegesen beültetett LDR sugárforrásokkal(szabad/kötött) vizsgálataik a dózis/térfogat,dóziseloszlás vonatkozásában nagy segítséget ad klinikusoknak,mindenek előtt a dózis korlátok beállításában(UH kép alapján áttervezés).A posztimplantációs dozimetria CT és MR képek fuziójával LDR BT-ben az O.O.I. rendkívüli lehetőségét is igazolja,vizsgálatuk igen tanulságos. Hasonlóan érdekes a 145 Gy LDR és 19 Gy HDR BT kvantitatív összehasonlítása az intraoperatív képek alapján,ami randomizált vizsgálatnak tekinthető. Talán ide kívánczolt volna egy rövid sugárbiológiai értékelés/hivatkozás a két egymástól jelentősen eltérő dózis magyarázatára hatás/mellékhatás relációban annak ellenére,hogy Major dr.sugárfizikus!

Az **Eredmények** fejezetben jól megítélhető a Szerző munkájának mennyisége és minősége. Az igen sok mérésekből/számításokból ,CT képek közvetítette információk közül önkényesen azokat sorolom fel,melyeket különösen originálisnak tartok és a klinikus számára megkülönböztetett jelentőséggel bírnak.

1."Hagyományos és optimalizált dozimetriai rendszerek összehasonlítása CT-alapú emlőtűzdeléseknél"az aluldozírozás,dózis homogenitás és konformalitás vonatkozásban hasznos információkat szolgál .Magamfajta klinikusnak az üzenet,mind a négy rendszerben meg van az alul/felül dozírozás veszélye,az eltérő konformalitás. Talán egyénenként döntendő el,esetleges késői sugárkárosodás,vagy a kiújulás tűnik a nagyobb veszélynek .A beteg életkora,esetleges kísérő betegségek is befolyásolják a döntést.

2."ICRU ajánlások és CT-alapú tervezés" kritikájában megállapítást nyert, hogy a dózis homogenitási paramétereknek már nincs olyan fontos szerepe a CT-n alapuló 3D-s tervezésben.

3."Dozimetriai elemzések randomizált klinikai vizsgálatban végzett emlőtűzdeléseknél" 49 beteg ún. gyorsított, részleges BT-vel végzett saját vizsgálatai megerősítik a szakirodalomban is közöltekkel, miszerint nem döntött, hogy a V100 vagy a D90 paraméter jellemzi jobban a lefedettséget, ugyanakkor a két paraméter nem független egymástól. Rendkívül fontos megállapítás!

4."Emlőtűzdelés vs. konformális külső besugárzás illetve intenzitás modulált sugárterápia" vizsgálat eredménye sokunk számára szolgál hasznos információval. A konformális technika esetén nyilván a besugárzott térfogat nagyobb, mint BT-vel, légzés kapuzás nélkül nagyobb a biztonsági zóna. Ami viszont ennél is fontosabb, hogy ugyanakkor az előírt dózissal a PTV 92% versus 69% volt besugárzva. Intenzitásmodulált technika esetén 99,7%-os a PTV lefedettség, szemben a BT 91%-értékével szemben és ugyanakkor nagyobb térfogatban, tehát a konformalitás rosszabb! A dózis-térfogat paraméterek a normál emlőszövetre, azonos oldali tüdőre, bordákra, bőrre vonatkozóan a BT esetén kedvezőbbek, szemben a szívre vonatkozóan, ahol az valamivel rosszabb.

5."Ajánlások céltérfogat meghatározásra és kontúrozására emlőtűzdeléssel végzett részleges emlőbesugárzásánál" egy nemzetközi együttműködésben végzett vizsgálat eredménye alapján állították össze, szélesebb körben lenne célszerű az ismertetése.

6. A Szerző a prosztatatűzdeléssel kapcsolatos kutatása magába foglalja az LDR permanens (szabad vs. kötött) sugárforrás általános dozimetriáját intraoperatív és posztimplantációs tervek alapján, valamint a LDR és HDR technika dozimetriai összehasonlítását. Ez utóbbira vonatkozóan a klinikumban is tapasztaltak nyerne igazolást, mivel a permanens LDR technikával a nagyobb dózissal (150% és 200%) besugárzott térfogatok igen nagyok voltak (dózis inhomogenitás), és a dóziseloszlások konformitásában is a HDR technika lényegesen kedvezőbb. A korai/késői sugárkárosodások, illetve recidívák száma is ezzel magyarázható! Visszatérő 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)? Nyilván ez egy komplex kérdés, ami érintheti az LDR technika indikáció körét is (pl. prosztatatérfogat függő az LDR/HDR, illetve az intenzitás moduláció indikációjától).

A **Megbeszélés** fejezetben a Szerző a témában a szakirodalomban közöltekkel „ütközteti, esetenként harmonizálja” eddigi kutatásainak eredményeit. Tulajdonképpen egy ún. időutazásnak is részesei vagyunk, mivel Pl. a 2000-es évek elején a CT-n alapuló tervezés még nem volt a klinikai rutin része, ezáltal is megkülönböztetünk klasszikus és optimalizált ún. képvezérelt (CT, esetleg MR) brachyterápiát. Ezáltal a sugárkezelés sugárfizikai háttere javul, a klinikai biztonsága nő, amivel esetleg dózisemelésre is gondolhat. A fejezetben több

helyütt láthatunk közleményekből át vett táblázatokat, benne az O.O.I vagy Major dr. és neves külföldi szerzők adataival. Ezek között szerepel az igen eredeti oszlop diagram is, miként javult a dóziseloszlások konformalitása a tervezési technikákkal. A szerző igen bölcs megállapítást tesz, miszerint „A külső és brachyterápiás besugárzások objektív összehasonlítása a különböző dóziselőírási módszerek és eltérő dózis homogenitási viszonyok miatt nem egyszerű „, de az opponens hozzáteszi, törekedni kell annak ellenére, hogy Pl. BT-ben szervmozgások nincsenek, ezáltal a céltérfogat is kisebb, ugyanakkor a sugárforrás körül nagyobb a dózis grádiens. A külső besugárzás képvezérléssel és légzés kapuzással nyilván átírja az erre vonatkozó korábbi dogmáinkat, melyben a sugárbiológia is segítségünkre van! Itt többek között a „hagyományostól eltérő frakcionálásra „ hypofrakcionálásra gondolok egész emlő vagy részleges emlő, prosztata besugárzásában. Talán itt is kiemelhető az a magasan idézett tanulmányuk, amiben a HDR BT-t hasonlítják össze az intenzitásmodulációval (IMRT) dozimetriai alapon részleges emlő besugárzásban. Ugyanakkor teljessé teszi az összehasonlítást, hogy idézi a VMAT és BT-s technikák összehasonlításának eredményeit a PTV ellátottság, környezet dózis terhelés vonatkozásában, mely alapján megállapítható, hogy a külső besugárzás újabb fejlesztésével a két technika közötti dozimetriai különbségek minimálisak, ami nyilván a klinika gyakorlatra is kihat. A szerző helyesen teszi, nemzetközi tanulmányok tükrében is rámutat, a részleges emlő besugárzásban a céltérfogat kijelölésében nagy szerepe van a szakmai tapasztalatnak is, irányelveiket a GEC-ESTRO emlőrák munkacsoport részeként rögzítették.

A Szerző a fejezetben a nemzetközi adatok tükrében ismerteti saját vizsgálatuk eredményét szabad és kötött sugárforrásokkal prosztata BT-ben. Eredményeik arra utalnak, hogy szabad sugárforrás esetén a konformalitás jobb, homogenitásban nem volt különbség a két technika között. Nem mindenki osztja ezt a véleményt, melynek valószínű oka a tűzdelési módszerben, sugárforrás elhelyezési technikában van. Mindenesetre igen lényeges az a megállapításuk, hogy a beültetés után 4 héttel jelentősen megváltoznak a dozimetriai viszonyok! Ugyanakkor nem mindenki van ezen a véleményen!

Következtetések és az eredmények alkalmazhatósága a klinikai gyakorlatban a munka leglényegesebb részeit kiemelő fejezet jól demonstrálja, hogy Major dr. nem elméleti kutatást folytat, hanem a klinikusokkal és informatikusokkal integráltan, beteg centrikusan. Mind a 11 pontban leírtak jól tükrözik az értekezésben leírtakat. Az ismertetés helyett talán forma bontóan inkább kérdéseket teszek fel a Jelöltnek.

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

2. Kontúrozási gyakorlat/vizsgálat prosztata rákban, 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?

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?

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

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)?

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.

A fentiek alapján Major dr. kiemelkedően fontos megállapításai közül az alábbiakat emelném ki,előre bocsájtvá azt a lényeges vonatkozást is,miszerint Magyarországon már az 1990-es évek óta szinte egyedül álló munkát végzett a BT majd minden technikájának kutatásában,melyet számtalan közleményben/előadásban ismertetett.

1. CT-alapú szövetközi brachyterápiában a tervek értékelésénél az ICRU által javasolt dózis homogenitási paraméterek használata ma már elavult..

2. Az irodalomban elsőként számolt be a két CT vizsgálaton alapuló konformális emlő tűzdeléssel szerzett tapasztalatokról és eredményekről.

3. Részleges emlő besugárzásban a műtéti üreg körberajzolása és a céltérfogat meghatározása nagy egyéni pontatlanságot mutat a kontúrozók között,melyet egyszerű irányelvek követésével csökkenteni lehet/kell.

4. Prosztatadaganatok permanens,LDR I 125 BT-s tűzdelésében négy héttel az implantáció után készített tervekben a dózis homogenitás javulása mellett a konformalitás szignifikánsan csökken az intraoperatív tervekhez képest.

5. Prosztata daganatok BT-s kezelésében az Ir-192 HDR tűzdelésekkel konformálisabb és homogénabb a dóziseloszlás,mint a I-125 LDR permanens tűzdelés esetén.

Mindezeket figyelembe véve,a doktori munkát nyilvános vitára alkalmasnak tartom.

Budapest,2018-08-19.

Dr.Mayer Árpád

MTA doktora