

Bírálati vélemény Dr. Major Tibor „Dóziseloszlások kvantitatív elemzése emlő- és prosztata daganatok brachyterápiás tűzdeléseiről: a Párizs-i dozimetriai rendszertől a képzérelt, inverz optimalizálásig” című MTA Doktora értekezéséről

Jelölt a sugárterápiás alkalmazásokban résztvevő sugárfizikusként nyújtotta be MTA Doktora értekezését, amely során különböző brachyterápiás eljárások dozimetriai paramétereit hasonlította össze emlő- és prosztata tumorok kezelése során. Külön öröm számomra, hogy egy sugárfizikus szakember dolgozatát bírálhattam, mivel információim szerint jelenleg nincs MTA Doktora minősítéssel rendelkező kutató ezen a területen. Meg kell említeni, hogy az Európai Unió legújabb, 2013 decemberében kiadott, az ionizáló sugárzás alkalmazásával, sugárvédelemmel foglalkozó 59/2013-as irányelve külön hangsúlyozza az orvosi sugárfizikusok szerepének jelentőségét az ionizáló sugárzás orvosi alkalmazási területein.

Az értekezés formai követelményei

Az értekezés 116 bekötött oldalból áll, ebből maga a dolgozat 96 oldal terjedelmű. Ezt követi 5 oldalon az értekezés alapjául szolgáló dolgozatok jegyzéke, majd 12 oldal terjedelemben a hivatkozott 127 irodalom felsorolása. Ezt követően a Jelölt 2 oldalon foglalja össze eredményeit. A dolgozat alapjául 24 angol és 7 magyar nyelvű közlemény, valamint 6 angol nyelvű könyvfejezet szolgál. Az értekezésben felhasznált közlemények összesített impakt faktora 63,657, a rájuk való független hivatkozások száma 419. A közlemények közül jelölt 14-ben első, 8-ban pedig utolsó szerző.

A dolgozat nyelvezete jól követhető, olvasmányos, minimális gépelési hiba található, ezekre nem tartom szükségesnek kitérni. Helyenként talán túl sok angol szakszavat használ Jelölt, ugyanakkor ez engem nem zavart. Úgy gondolom, hogy adott esetben mindig jobb egy a szakmai közösség által ismert idegen nyelvű szakszó alkalmazása, mint esetleg egy, csak kevesek által megértett magyar fordítás.

Jelölt követi az MTA értekezések szokásos formáját. Ennek megfelelően az értekezésben megtaláljuk a Bevezetés, Célkitűzések, Vizsgálatok és Módszerek, Eredmények és Megbeszélések fejezeteket.

A tartalomjegyzéket másfél oldalon az értekezésben használt rövidítések jegyzéke követi. A rövidítésekkel kapcsolatban meg kell említeni, hogy általában az angol nyelvű elnevezésen alapulnak,

ami elfogadható. A rövidítések mellett jelölt az esetek jelentős részében mind az angol, mind pedig a magyar nyelvű elnevezés magyarázatot megadja, amit ugyancsak jónak tartok.

A négy oldalas „Bevezetés” fejezetben Jelölt először röviden ismerteti a brachyterápia fejlődés történetét, majd a hazai, elsősorban az Országos Onkológiai Intézetben végzett brachyterápiás kezelési formákról ad áttekintést. Ez a fejezet talán lehetett volna hosszabb is, bővebben ismertette az elméleti, gyakorlati hátteret.

A Bevezetést az egy oldal és három sor hosszúságú Célkitűzések követik, ahol jelölt lényegében felsorolja az Eredmények fejezetben leírt alfejezetek címeit 11 pontban.

A 26 oldal terjedelmű Vizsgálatok és módszerek pontos leírását adja a jelölt által a vizsgálat során alkalmazott eljárásoknak. A részletes módszertani leírás megértését 20 színes ábra és 4 táblázat teszi könnyebben érthetővé. Igen jól megírt, ismeret gazdag anyag.

Az értekezés leghosszabb része a 38 oldal terjedelmű Eredmények fejezet. Az előző fejezethez hasonlóan itt is 20, nagyrészt színes ábrát találunk. Az eredményeket emellett 31 táblázatban ismerteti jelölt. A 12 alfejezetben Jelölt a Célkitűzésekben meghatározott témaköröknek megfelelően ismerteti az emlő és prosztatata tumoros betegek kezelése során elért eredményeit.

A 19 oldal hosszúságú Megbeszélés fejezet 7 alfejezetre tagolódik. A fejezetben 5 színes ábrát és 3 táblázatot találunk. Véleményem szerint a fejezet jól tagolódik. Megfelelő, jól tárgyalt Jelölt eredményeinek a nemzetközi adatokkal való összehasonlítása is.

A következő fejezet címe „7. Következtetések és az eredmények alkalmazhatósága a klinikai gyakorlatban”. Véleményem szerint szerencsésebb lett volna e fejezetnek az „Új eredmények” címet adni, hiszen lényegében ezek felsorolása történik 11 pontban. Az eredmények klinikai alkalmazhatóságára Jelölt itt nem tér ki, és ez felesleges is, hiszen a klinikai alkalmazhatóságot az bizonyítja, hogy az eredményeket daganatos betegek kezelése során nyerték.

Ezt a fejezetet a dolgozat írása során felhasznált saját publikációk felsorolása, majd az irodalomjegyzék követi.

Ezt követően Jelölt másfél oldalon foglalja össze eredményeit.

Az értekezés köszönetnyilvánítással zárul.

Formai hibák

A formai hibák közé sorolom, hogy az ábra magyarázatok az esetek többségében igen rövidek, hiányosak. Helyenként nehezen értelmezhető, hogy a különböző színű vonalak mit jelentenek az egyes ábrákon.

23. oldal, 9. ábra: lényegében nincs ábra magyarázat. Ez valószínűleg nem szükséges a leírt eljárásokban jelentős ismeretekkel rendelkező szakembereknek, mindazonáltal jelentősen megnehezíti a megértést.

10. ábra, 26. oldal: Ábra magyarázat a következő: „Céltérfogat (piros) és védendő szervek (többi szín) egy CT szeleten”. Nem ártott volna megnevezni a védendő szerveket.

11. ábra, 27. oldal: az ábrán vegyesen találunk magyar és angol feliratot.

17. és 18. ábra, 33. és 34. oldal: az ábrák felirata angol nyelvű

22. ábra, 41. oldal: megint nincs részletes ábramagyarázat. A szöveg szerint a vastag piros vonal a céltérfogatot jelöli. Mit jelöl a vékony piros vonal?

Pontatlanságok

A 30. oldalon, a 2. táblázatban Jelölt helytelenül, nem pontosan adja meg a felhasznált Iridium-192 és Jód-125 radioaktív izotópok felezési idejét 74, 2 illetve 60,2 napokban. A felezési idők helyesen 73,83 illetve 59,49. Emellett helyesebb lett volna a radioaktív izotópok kezdeti aktivitását SI egységben megadni a Curie helyett.

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

Az értekezés, tartalmi követelményei, tudományos, szakmai szempontok, eredmények

Jelölt a klinikai vizsgálatok során elért tudományos eredményeit az MTA Doktora értekezés Eredmények fejezet, 12 alfejezetében ismerteti. Munkája során összehasonlította különféle dozimetriai rendszerek, úgymint a Párizs-i dozimetriai rendszer, a geometriailag optimalizált rendszer, a léptetőforrásos rendszer és a konformális dozimetriai rendszer minőségi indexeit.

Megállapította, hogy az optimalizált rendszerek sokkal konformálisabb dóziseloszlást eredményeztek, mint a Párizs-i rendszer. Azt is megállapította, hogy a hagyományos tervezésnél jelentős aluldozírozott területek vannak a céltérfogaton belül. Adatai szerint a különböző rendszereknél a besugárzott céltérfogaton kívüli normál szövet a céltérfogat 8-62%-ka között ingadozott.

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

Jelölt összehasonlította az emlőtűzdelés és a ballon brachyterápia dozimetriai adatait is. A céltérfogat nagysága jelentősen nagyobb volt a ballonos kezeléseknél. Emellett a bőrdózis a ballonos kezeléseknél közel kétszerese volt a tűzdeléses eljárás során tapasztalt bőrdózisnak.

Megállapításra került, hogy CT képalkotás vezérelt randomizált emlőtűzdeléses klinikai vizsgálat során a céltérfogat dózislefedettsége legalább 90% volt. A védendő szervekre vonatkozó adatok szerint az azonos oldali emlőtérfogatának átlagosan 13%-a kapta meg az előírt dózist és 25%-a részesült az előírt dózis felében.

Az emlőtűzdelés és a külső konformális besugárzás összehasonlítására irányuló vizsgálatokban megállapították, hogy a céltérfogat mindig nagyobb volt külső besugárzás esetén. A védendő szervek közül az azonos oldali emlő és tüdő mindegyik dózisparamétere szignifikánsan kisebb volt brachyterápiánál.

Az emlőtűzdelést (BT) intenzitásmodulált sugárterápiával (IMRT) összehasonlítva azt találták, hogy brachyterápia esetében átlagosan a céltérfogat 91%-a kapta meg az előírt dózist, az IMRT esetében pedig a céltérfogat több mint 99%-át sugarzták be az előírt dózis 95%-ával. Az azonos oldali teljes emlő térfogatának 9,8%-a és 14,4%-a kapta meg az előírt dózist BT és IMRT esetében. Az előírt dózis 50%-ára megfelelő értékek 20,3% és 37,1% voltak.

Jelölt igen fontos problémára hívja fel a figyelmet, amikor megállapítja, hogy a céltérfogat meghatározásánál igen jelentős különbségek vannak különböző kontúrozók között!

Jelölt dolgozata második részében prosztatata tumoros betegek dózisparamétereit vizsgálta tűzdeléses eljárások során. A szabad és a kötött sugárforrásos eljárások dozimetriáját permanens jó-d-125 izotóppal való tűzdelés során összehasonlítva megállapította, hogy a dózishomogenitás csak valamivel volt jobb a szabad sugárforrásos eljárás esetében. A védendő szervek vonatkozásában azonban az összes paraméter jobb volt a szabad sugárforrásoknál.

Végül Jelölt és munkatársai összehasonlították az alacsony és a magas dózisteljesítménnyel végzett tűzdeléses prosztatata terápia dozimetriai adatait. Jelölt eredményei alapján a legtöbb paraméter kedvezőbb volt a nagydózis teljesítménnyel végzett terápia esetében.

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?

Jelölt legfontosabb új eredményei

Jelölt az általa elért új eredményeket lényegében a 7. „Következtetések és az eredmények alkalmazhatósága a klinikai gyakorlatban” című fejezetben 11 pontban foglalta össze. A felsorolt eredmények nagyrészt megegyeznek az Eredmények. fejezet egyes alfejezeteinek témaköreivel, az ott elért eredményekkel. Magam részéről, a jelölt által felsorolt eredményeket összevonva az alábbiakat emelném ki fontos, új eredménynek.

1. Bemutatta, hogy emlő brachyterápiánál a tűzdelés előtt végzett CT vizsgálat alapján meghatározott katéterszám és megtervezett katéterpozíciókkal biztosítható, hogy a céltérfogat 90 %-a még szabálytalan alakú céltérfogat esetén is megkapja az előírt dózist, miközben a dózishomogenitás megfelelő mértékű és a védendő szervek dózisterhelése alacsony.
2. Részletes dozimetriai adatokkal igazolta, hogy részleges emlőbesugárzásnál a külső intenzitásmodulált besugárzást összehasonlítva a brachyterápiával, hasonló céltérfogat-ellátottság mellett a védendő szervek (normál emlő, azonos oldali tüdő, bőr, bordák) brachyterápiával jobban kímélhetők.
3. Összehasonlító elemzésekkel kimutatta, hogy prosztatadaganatok brachyterápiás kezelésénél a nagy dózisteljesítményű technikával végzett tűzdelésekkel konformálisabb és homogénebb dóziseloszlások alakíthatók ki, mint a kis aktivitású I-125 sugárforrásokkal végzett végleges beültetési módszerrel, valamint az urethra és rectum jobban kímélhető nagy dózisteljesítményű brachyterápiával.

Összefoglalás

Jelölt egy rendkívül fontos témával, a dóziseloszlások brachyterápiás kezelése során való elemzésével, számolásával foglalkozik MTA Doktora dolgozatában. Eredményeit színvonalas nemzetközi folyóiratokban publikálta, több esetben a világon elsőként. Ki kell emelnem, hogy Jelölt 149 magyar, vagy angol nyelvű folyóiratcikkben volt szerző, vagy társszerző. A közlemények idézettsége 2524. Az MTA Doktora értekezés alapjául 24 angol és 7 magyar nyelvű közlemény, valamint 6 angol nyelvű könyvfejezet szolgál. E közlemények összesített impakt faktora 63,657, a rájuk való független hivatkozások száma 419. A dolgozatok közül jelölt 14-ben első, 8-ban pedig utolsó szerző. A felsorolt szcientometriai adatok rendkívül magas színvonalú tudományos aktivitásról tesznek bizonyosságot. Az MTA értekezés alaposan megírt, jól foglalja össze jelölt klinikai vizsgálatok során elért tudományos eredményeit. Mindezek alapján az értekezést alkalmasnak tartom az MTA Doktora fokozat megszerzésére, a fokozat odaítélését sikeres védés esetén egyértelműen támogatom.

Kérdések

1. Milyen determinisztikus és sztochasztikus káros sugárhatások alakulhatnak ki emlő és prosztata tumoros betegekben brachyterápiás kezelés következtében?
2. Az iridium-192 sugárforrás dózisteljesítményének terápiás felhasználás alatti csökkenése befolyásolhatja-e a terápiás eredményeket?
3. Hogyan alakul a normálszöveti mellékhatások gyakorisága az emlőtűzdelés és az intenzitásmodulált sugárterápia viszonylatában?
4. Hogyan befolyásolja a terápia eredményeit a különböző kontúrozók által meghatározott különböző céltérfogat?
5. Sugárbiológiai vizsgálatok azt mutatják, hogy kis dózisteljesítménnyel végzett brachyterápia esetén jóval rövidebb idő alatt leadható a tervezett összdózis mint nagy dózis teljesítményű terápia esetén. Ez növeli a tumor kontrollt. Ugyanakkor a kis dózisteljesítményű besugárzás jobban védi a normál szöveteket, mivel a besugárzás ideje alatt kijavítódhatnak 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?

2018. október 13.

Dr. Sáfrány Géza

az MTA Doktora