Bírálói vélemény Dr. Szűcs Farkas Zsolt „Alacsony dózisú computertomographiás protokollok kísérletes és klinikai vizsgálata" című MTA Doktora értekezéséről

Orvos sugárbiológusi szemmel nézve a benyújtott MTA Doktora értekezést azt kell, hogy mondjam, hogy rendkívül örömteli módon Jelölt napjaink sugárbiológiájának, sugáregészségügyének talán legfontosabb problémáját, a diagnosztikus orvosi sugárexpozíciókból származó lakossági sugárdózisok csökkentését tűzte vizsgálata, értekezése tárgyává. Amint azt Jelölt is írja dolgozatában, az ionizáló sugárzás sztochasztikus hatásainak jelenlegi ismereteink szerint nincs küszöbdózisa, tehát a lehető legkisebb sugárdózis, így akár egy fogászati röntgen vizsgálat is kiválthatja pl. rosszindulatú daganatok keletkezését. Magyarországon a lakosság természetes sugárforrásokból nagyjából 2-3 mSv sugárdózist szenved el évente. Az ionizáló sugárzás sztochasztikus hatásainak minimalizálása érdekében a sugárvédelemben kötelező dóziskorlátokat vezettek be a mesterséges sugárforrásokból eredő sugárzások vonatkozásában. A jelenleg érvényes magyarországi szabályozás szerint a lakosságra vonatkozó éves dóziskorlát 1 mSv/év, sugaras munkahelyen dolgozók esetében pedig 100 mSv/5 év a dóziskorlát, amelynek 1 évre eső átlaga 20 mSv/ év. Az orvosi indikációból eredő sugárexpozíciók esetében nincs dóziskorlát, így adott esetben az egy személy által elszenvedett éves sugárdózis akár a munkavállalókra megszabott éves dóziskorlátot is többszörösen meghaladhatja.

A diagnosztikus indikációjú orvosi sugárexpozícióval járó vizsgálatokon belül egyre nő az aránya azoknak az eljárásoknak (komputer tomográfia, pozitron emissziós tomográfia, nukleáris medicina), amelyek viszonylag magas sugárexpozícióval járnak. Régebbi amerikai adatok alapján a CT vizsgálatok aránya az összes radiológiai diagnosztikai eljáráson belül nagyjából 3% volt, ugyanakkor a diagnosztikus radiológiai vizsgálaton átesettek által elszenvedett sugárdózis közel 30%-áért a CT vizsgálatok voltak a felelősek. Ez az arány, azóta jelentősen nőtt, és továbbra is nőni fog.

Sugárbiológusok már hosszú ideje megpróbálták felhívni a figyelmet arra, hogy a CT vizsgálatokból eredő sugárexpozíciók meg fogják növelni a daganat kialakulás kockázatát az érintettekben. Az elmúlt években megjelent több olyan jelentős populáción alapuló epidemiológiai vizsgálat eredménye is, amely egyértelműen bizonyítja azt, hogy a CT vizsgálatokból eredő sugárexpozíció többszörösére emeli az ionizáló sugárzás által kiváltott daganatok kialakulásának kockázatát. Ez természetesen nem jelenti azt, hogy a pontos diagnózis érdekében nem szabad elvégezni egy CT vizsgálatot, de a beutaló orvosnak és a radiológusnak ismernie kell a kockázatokat, és a vizsgálatot csak akkor szabad elvégezni, ha arra megfelelő indikáció van. Emellett az elvégzett CT vizsgálatok során minden esetben törekedni kell arra, hogy abból a beteg a lehető legkisebb sugárdózist szenvedje el, vagyis a vizsgálatot optimálni kell.

Jelölt egyértelmű érdeme az, hogy a fentieknek teljes tudatában van, és amint az az értekezésből kiderül, tudományos tevékenységének a fókuszában a CT vizsgálatok során átesettek által elszenvedett sugárdózisok csökkentése áll. Az értekezés, illetve az értekezés mögött álló tudományos közlemények egyértelműen bizonyítják, hogy ezt a tevékenységet Jelölt igen magas színvonalon végzi.

A továbbiakban először formai szempontból kívánom elemezni a jelölt által benyújtott értekezést, majd ezt követően a dolgozat tudományos, szakmai értékeit tekintem át.

<u>Az értekezés formai és tartalmi követelményei</u>

Az értekezés 174 bekötött oldalból áll, ebből maga a dolgozat 151 oldal terjedelmű. Ezt követi 14 oldal terjedelemben a hivatkozott 228 irodalom felsorolása. Ezt követően a Jelölt 2 és egynegyed oldalon sorolja fel az értekezés alapjául szolgáló 24 angol nyelvű közleményét, amelyekben jelölt

vagy első, vagy utolsó szerző. Közel 3 oldal terjedelmű, a PhD értekezés elkészítése óta megjelent 32 további közlemény felsorolása, amelyek anyaga nem került be az értekezésbe. A PhD fokozat megszerzése előtti, illetve egyéb közlemények listája 2 oldalt foglal el.

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 közönség által ismert idegen nyelvű szakszó alkalmazása, mint esetleg egy, csak kevesek által megértett magyar fordítás.

Jelölt, mint ezt értekezése elején meg is említi, nem követi az MTA értekezések szokásos formáját. Ennek megfelelően az értekezésben nem találunk pl. Módszerek, Eredmények és Diszkusszió fejezeteket. Ezt, amint arra a későbbiekben kitérek, nem tartom szerencsésnek. A tartalomjegyzéket, a köszönetnyilvánítás, valamint másfél oldalon az értekezésben használt rövidítések jegyzéke követi. A rövidítésjegyzékkel 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. Más esetekben azonban, sajnálatosan csak az angol nyelvű magyarázat (pl. ADIR, ADMIRE, ASIR, stb.) szerepel. Az 1 oldalas „Előszó"-ban Jelölt megemlíti, azt, amit már három mondattal korábban már jeleztem, hogy az értekezésben nem követi a hagyományos formát.

A 2 és fél oldalas „Bevezetés" fejezetben Jelölt nagyon röviden leírja a CT technika bevezetését, elterjedését a radiológiai diagnosztikában, valamint megindokolja a CT vizsgálatok alatt kiszolgáltatott sugárdózisok csökkentésének szükségességét. A Bevezetést a húsz oldal terjedelmű „Elméleti háttér" című összetett témaköröket leíró fejezet követi. Ennek első részében Jelölt nagyvonalakban ismerteti az ionizáló sugárzás biológiai, egészségügyi hatásait, és tisztáz bizonyos dózisfogalmakat. A következő részben leírja a CT működési mechanizmusát és azt, hogy milyen paraméterek befolyásolhatják a CT vizsgálatok sugárdózisát (csőfeszültség, áramerősség, beteg specifikus faktorok, stb.), illetve, hogy milyen paraméterekkel jellemezhető a képminőség. Kitér arra is, hogy milyen eszközökkel csökkenthető a beteg által elszenvedett sugárdózis. Ismereteket kapunk arról, hogy a dóziscsökkentés mellett hogyan tartható a képminőség. A dolgozat ezen része gyakorlatilag megfelel annak, amit általában egy értekezés Módszerek fejezetében írunk le, ezért ezt a részt a magam részéről nem is elméleti, hanem inkább gyakorlati háttérnek nevezném. Úgy gondolom, hogy ezen fejezet első részét át lehetett volna helyezni a megelőző bevezetés fejezetbe, és a második részből pedig ki lehetett volna alakítani egy Módszerek fejezetet.

A 3. fejezet jelölt tevékenységének Célkitűzéseit foglalja össze 10 pontban. Az értekezés „4. A CT dózis csökkentésének kísérletes vizsgálata", valamint az „5. Alacsony dózisú CT protokollok vizsgálata betegekben" fejezetei Jelölt tudományos eredményeit írják le. A két fejezet összevonható lett volna egy hagyományos Eredmények fejezetben. Az értekezés nem hagyományos szerkezete nyilvánvalóan azért alakult ki, mert jelölt a 4. és 5. fejezet egyes alfejezeteiben lényegében külön-külön tárgyalja az egyes tudományos közleményeit. Ennek megfelelően minden alfejezetben találunk egy miniatűr bevezetést az irodalmi háttér rövid ismertetésével, egy leírást az alfejezetben használt metodikai háttérről, valamint egy ismertetést az elért eredményekről. Az egyes alfejezetek végén találunk egy rövid részt az elért eredmények összevetéséről az irodalmi adatokkal, de ez esetenként, pl. 4.2.1, 4.2.2, stb. alfejezetek ez hiányzik. A 4. és 5. fejezetek összes terjedelme mintegy 110 oldal. Ami számomra formai szempontból igencsak hiányzik, az az elkülönült diszkusszió, az értekezésben nincs külön fejezet az elért eredmények diszkutálására, a következtetések ismertetésére.

A „6. Kitekintés – mit várhatunk a közeli jövőben?" című fejezet lehetett volna egy esetleges Diszkusszió része. Itt részben a folyamatban lévő technikai fejlesztéseket, valamint a kutatások várható irányait foglalja össze Jelölt 7 oldalon.

A „7. Összefoglalás - Új eredmények" fejezetben jelölt 15 pontban új eredményeit sorolja fel 2 oldalon, végül a „8. Az eredmények további hasznosíthatósága" fejezetben 3 oldalon Jelölt a fejezet címének megfelelően 9 pontban azt fejti ki, hogy véleménye szerint milyen alkalmazási, tovább fejlesztési lehetőségek következnek eredményeiből.

Formai hibának jelölöm, hogy pl. a 22. (104. oldal) és a 28. (1200. oldal) táblázatokból hiányzik a rövidítések magyarázata. Ezek a rövidítések a rövidítésjegyzékből is hiányoznak.

Véleményem szerint az 5.1.1.7., az 5.1.2., és az 5.3. alfejezetek a Jelölt által választott értekezés szerkezetben feleslegesek. Az 5. fejezet összes alfejezetében Jelölt gyakorlatilag saját vizsgálati eredményeit ismerteti. Ezzel szemben nevezett alfejezetekben nincs saját eredmény, csak irodalmi adatok. Az itt leírtak fontos részei lehettek volna egy elkülönült diszkussziónak, így azonban a levegőben lógnak. Szerencsésebb lett volna, ha Jelölt összevonja őket más alfejezetekkel.

Tudományos, szakmai szempontok

Pontatlanságok

Az értekezés az említett irodalmi adatok vonatkozásában több helyen pontatlan. Pl. a 9. oldal első bekezdésében Jelölt pontatlanul hivatkozik az 5. számon idézett közleményre, miszerint „Egy kohortvizsgálat szerint szignifikánsan emelkedik a lymphomák és agyi tumorok kockázata olyan fiatalokban, akik gyermekkorukban sorozatos CT vizsgálaton estek át [5]." Pearce és mtsai közleményében nem történik említés lymphomákról. Összefüggést a CT vizsgálatok dózisa, valamint **leukémiák** és agydaganatok kialakulás között találtak.

A 11. oldal első bekezdés utolsó mondatában az ionizáló sugárzás sztochasztikus hatásaival kapcsolatban „sugárzás indukálta tumorok és lymphomák kialakulását említi. Lymphomák helyett megint csak leukémiát kellett volna említeni. A sugárhatásra kialakuló daganatos megbetegedések között a leukémiák a leggyakoribbak. Az epidemiológiai vizsgálatok szerint sugárhatásra nagy eséllyel kialakulhat akut és krónikus mieloid leukémia, valamint akut limfoid leukémia. A hirosimai és nagaszaki túlélők adatai alapján az ionizáló sugárzás nem indukál krónikus limfoid leukémiát.

A 11. oldalon nem tudom elfogadni azt a megállapítást, miszerint „A 100 mSv alatti dózistartományban nincsenek sem megfigyelésen, sem kísérleteken alapuló megbízható adataink arról, miként függ a sejtkárosodás a dózistól." Irodalmi adatok tömkelegével alátámasztott tankönyvi adat, hogy a legkisebb sugárdózis is dózisfüggően károsítja, töri a DNS-t, és az is, hogy a legkisebb sugárdózisnak is van sejtpusztító hatása. A sejtpusztító hatást a legjobban a lineáris-quadratikus modell írja le. A sejtpusztító hatások vonatkozásában esetenként a kis dózisú hiperérzékenység is jól megfigyelhető. Eszerint adott esetben egy kis dózis sejtpusztító hatása fokozottabb, mint egy jelentősen nagyobb dózisé. Jobban elfogadható lehetne az idézett mondat, ha Jelölt nem sejtkárosító hatásról, hanem sztochasztikus hatásról tenne említést. Ugyanakkor ebben a vonatkozásban felhívnám Jelölt figyelmét Ozasa és mtsai. 2012-es közleményére (Radiat Res 177. 229-243. 2012), amelyben a hirosimai és nagaszaki túlélők adatait 2004. január1-ig bezárólag elemezve, azt találták, hogy a 100 mSv alatti dózis tartományban, nem kisebb, hanem nagyobb lehet a kockázat daganat kialakulás szempontjából annál, mint amit a lineáris küszöbdózis-nélküli modellből várnánk. Az értekezés témájából persze egyértelműen következik, hogy jelölt úgy gondolja, hogy a kis dózisoknak igen is van, vagy inkább lehet egészségkárosító hatása.

Ugyancsak pontatlan a 14. oldalon a 2.3. bekezdés első mondata, miszerint „A beteg sugárterhelése a CT vizsgálat során a vizsgált szervek sugárérzékenységén kívül számos technikai tényezőtől függ." A beteg sugárterhelése nyilvánvalóan az elszenvedett sugárdózistól függ, amit befolyásolhat számos technikai tényező, de a sugárérzékenység nem. Az egyéni sugárérzékenység a betegben sugárhatásra kialakuló károsodások mértékét befolyásolhatja.

Az 5.1. alfejezetben (83. oldal) írja Jelölt, hogy „a legújabb ajánlások a korábbiakhoz képest magasabb súlyozással számítják az emlők elnyelt dózisát [9]". Itt nyilvánvalóan nem elnyelt, hanem effektív dózisról van szó.

Tudományos eredmények

Mint már említettem jelölt tudományos vizsgálatait a 4. és 5. fejezetek mutatják be. A 4. fejezet nagyrészt szimulációs vizsgálatok eredményeit írja le, míg az 5. fejezet beteganyagon végzett radiológiai vizsgálatok eredményeit összegzi. Az ismertetett vizsgálatok többségében a radiológiai eljárások során jód tartalmú kontrasztanyag is felhasználásra kerül.

A 4.2 alfejezet fő témaköre CT vizsgálatok a mellkasban. Jelölt és munkatársai tanulmányozták a testméret, csőfeszültség és áramerősség hatását a jód jelére és a képminőségre mellkas fantomban; az alacsony dózisú PCTA és tüdőembólia szimulációját CT képeken; valamint egyéb kísérletes vizsgálatokat végeztek alacsony dózisú CT protokollokkal a mellkasban. Mindegyik altémakör egy-egy vonatkozó tudományos közlemény adatait ismerteti. Lényegében a CT vizsgálat során a dózis csökkentését a csőfeszültség csökkentésével érték el. Ennek képminőségre gyakorolt hatását esetenként az áramerősség emelésével kompenzálták. A közlemények igazolták, hogy a CT vizsgálatok dózisa jelentősen csökkenthető a diagnosztikus pontosság érintettsége nélkül.

A 4.3. alfejezet fő témaköre kísérletes CT vizsgálatok a hasban. Fő altémakörök kísérletes vizsgálatok hasi aorta aneurysma modellben; automatikus mA moduláció hatása a képminőségre alacsony feszültségű hasi és kismedencei CT angiográfia során; valamint szimulációs és fantomkísérletek a máj vizsgálatában. Ezek a vizsgálatok arra is felhívták a figyelmet, hogy a beteg testtömege jelentősen befolyásolhatja a dóziscsökkentés esélyét. A dózis csökkentése nem javasolt 100 kg-nál nagyobb testtömegű betegek esetében, mivel a testtömeg rontja a diagnosztikai kép minőségét.

Az 5. fejezet témaköre az alacsony dózisú CT protokollok vizsgálata betegekben. Az első altéma csoport (5.1. alfejezet) megint csak a felhasználási lehetőségek a mellkasban. Ezen belül az alacsony dózisú pulmonális CT angiográfia protokollokra helyeződik a fő hangsúly. Kiemelendő területek a sugárdózis és képminőség vizsgálata alacsony dózisú pulmonális CT angiográfiával (PCTA) 80 kVp csőfeszültségen; a 80 kV és 120 kV csőfeszültségű PCTA protokollok diagnosztikus pontosságának összehasonlítása egy eset-kontroll vizsgálatban; az alacsony és normál dózisú PCTA diagnosztikus pontosságának és képminőségének prospektív randomizált összehasonlítása a REDOPED vizsgálatban; valamint PCTA diagnosztikus pontossága kövér és 100 kg feletti testsúlyú betegekben. Jelölt emellett ismerteti vizsgálati eredményeit az alacsony dózisú CT angiográfia alkalmazásával kapcsolatban hasi és perifériás erekben.

Magam részéről külön kiemelném az „Ismeretterjesztő programok szerepe a lakosság dóziscsökkentésében" című 5.4. alfejezetet (136. oldal). Jelölt és munkatársai már 2009-ben tanácsadó szolgáltatást indítottak, melynek célja a személyzet továbbképzése és a helyileg alkalmazott CT protokollok vizsgálata svájci radiológiai intézetekben. Konzultáció keretében több radiológiai intézményt is meglátogattak és tanácsokat adtak a radiológiai protokollok optimálásával kapcsolatban. A tanácsadás eredményeként a legtöbb CT protokoll esetében szignifikánsan alacsonyabb dózist szenvedtek el a páciensek. Egyetértek jelölt azon véleményével, hogy hasonló szolgáltatás bevezetése Magyarországon is javasolt lenne.

Jelölt új eredményei

Jelölt az általa elért új eredményeket a 7. fejezetben 15 pontban foglalja össze. A felsorolt eredmények lényegében megegyeznek a 4. és 5. fejezet egyes alfejezeteinek témaköreivel, az ott elért eredményekkel. Magam részéről, a jelölt által felsorolt eredményeket lényegében összevonva az alábbiakat emelném ki fontos, új eredménynek.

1. A radiológiai diagnosztika több területén a diagnosztikus pontosság befolyásolása nélkül eredményesen csökkenthető a páciensek által elszenvedett sugárdózis az un. alacsony dózisú CT vizsgálatokkal.
2. Az alacsony CT csőfeszültségen elérhető alacsony sugárterhelés eredményesen kombinálható az intravénásan beadott jódtartalmú kontraszt anyag csökkentett dózisával CT angiográfiás vizsgálatoknál.
3. Az alacsonydózisú CT vizsgálatok 100 kg testsúly alatt alkalmazhatók a képminőség jelentős romlása nélkül.
4. A diagnosztikus képminőség és az alacsony dózis optimális egyensúlyának eléréséhez a CT technikai paramétereket a beteg testsúlyához érdemes igazítani, mivel ez jobban korrelál a képminőséggel, mint a testtömeg index.
5. A CT vizsgálatok elvégzéséért felelős szakemberek (radiológusok és asszisztensek) célzott képzésével, a diagnosztikai vizsgálatok optimálhatók, és így jelentősen csökkenthető a betegek CT-ből eredő sugárterhelése.

Összefoglalás

Jelölt egy rendkívül fontos témával, az orvosi diagnosztikus radiológiai vizsgálatok során a beteg által elszenvedett sugárdózis csökkentésével foglalkozik. Eredményeit színvonalas nemzetközi folyóiratokban publikálta, több esetben a világon elsőként. Ki kell emelnem, hogy Jelölt a PhD értekezése megvédése óta 56 közleményben volt szerző, társszerző, amely közlemények összesített impakt faktora 170,7; a közlemények idézettsége közel 400. Jelölt első és utolsó szerzős közleményeinek száma 36, amelyek összesített impakt faktora 112,3 és az idézettsége 286. Az MTA Doktora értekezésben Jelölt 24 első, illetve utolsó szerzős közleményt használ fel, értekezésében szereplő közlemények impakt faktora 93,9. Nevezett szcientometriai adatok rendkívül magas színvonalú tudományos aktivitásról tesznek bizonyságot. Mindezek alapján az értekezést alkalmasnak tartom az MTA Doktora fokozat megszerzésére, a fokozat odaítélését sikeres védés esetén egyértelműen támogatom.

Kérdések

1. Jelölt említi az értekezésben, hogy a determinisztikus-hatások küszöbdózissal rendelkeznek. Mitől függ a küszöbdózis, látunk-e valamilyen „determinisztikus" hatást az adott küszöbdózis alatt?
2. A CT vizsgálatok során a beteg által elszenvedett sugárdózis csökkentését Jelölt általában a csőfeszültség csökkentésével éri el. A csőfeszültség csökkenésével változik-e a röntgen sugárzás relatív biológiai hatása?
3. Kérem, fejtse ki, hogy a 4.3.2. alfejezetben (9. táblázat) hogyan számolták az effektív dózist.

4. A sugárzás indukálta daganatok kialakulása évtizedes folyamat, így pl. a Jelölt által is vizsgált májdaganatos betegekben, várható élettartamúk miatt nagy valószínűséggel nem fognak ilyen tumorok kialakulni. Milyen páciens csoportnál látja indokát az alacsony dózisú CT vizsgálatok bevezetésének?
5. A REDOPED vizsgálat során (5.1.1.4. alfejezet) 504 beteget randomizáltak, miközben 1778 beteget egyéb okokra hivatkozva kizártak a vizsgálatból (24. ábra). Mik voltak ezek az egyéb okok?
6. A REDOPED vizsgálatsorozatban (5.1.1.4.3. alfejezet, 112. oldal) lényegesen kisebb effektív dózisokat kaptak mind a 80 kVp (~2,25 mSv), mind a 100 kVp esetében, annál, mint amit az irodalmi adatok mutattak (Mettler 15-40 mSv; Remy-Jardin 3-5 mSv). Mi ennek a lehetséges magyarázata? Milyen szervek expozícióját vették figyelembe az effektív dózis számítása során?

2015. augusztus 10.

Dr. Sáfrány Géza

az MTA Doktora