

Válasz Prof. Dr. Sáfrány Géza bírálatára

Igen tisztelt Professzor Úr!

Köszönöm az értekezés részletes elemzését és kritikus bírálatát. Az Ön által feltett kérdésekre és megjegyzésekre a következőkben kívánok reagálni.

Az értekezés formai és tartalmi követelményei:

Az MTA doktori értekezés és a tézisfüzetek formájával, tagolásával kapcsolatban az Orvostudományok Osztálya nem szab merev formai követelményeket. Az értekezés szerkezetének tervezésekor természetesen felvetődött, hogy a szöveget a tudományos közlemények hagyományos vázának megfelelően Bevezetés, Betegek/Anyagok és módszerek, Eredmények és Megbeszélés fejezetekre osszam fel. Hamar be kellett azonban látnom, hogy az értekezés alapjául szolgáló 24 közleményt nem lenne ésszerű így bemutatni. Úgy gondoltam, nem várható el az olvasótól, hogy 24 különféle fantomleírás és betegcsoport-ismertetés után egymást követő számadatok, táblázatok és ábrák közül hámozza ki, hogy melyik adat melyik kísérlethez vagy betegvizsgálathoz tartozik. Az oda-vissza lapozgatást és a szöveg széttöredezését csak úgy tudtam elkerülni, hogy az egyes témákat könyvszerűen alfejezetekben tárgyaltam. Az Elméleti háttér fejezetet („mit tudtunk eddig”) tudatosan igyekeztem élesen elhatárolni a saját közleményeimtől („mi újat tudtam ehhez hozzátenni”). Nem lett volna szerencsés az Elméleti háttérben taglalt, ahogy Professzor Úr is írja valójában nagyon is gyakorlati tudnivalókat egy Módszerek című fejezetben összefoglalni, hiszen ezt könnyen össze lehetett volna keverni a saját vizsgálatokban használt módszertan és a betegek leírásával.

Számomra célszerűnek tűnt elkülöníteni a kísérleti kutatásokat a betegeken végzett vizsgálatoktól, mivel így jobban szembetűnik, hogy a kísérleti eredményeknek gyakorlati haszna is van. Úgy gondolom, sokkal kevésbé lett volna áttekinthető az értekezés, ha, amint azt Professzor Úr javasolja, a 24 közlemény eredményeinek megbeszélését és a következtetéseket egyetlen nagy fejezetbe tettem volna. Ezek tárgyalására minden egyes alfejezet végén, tehát az idevágó metodika részhez közel kerül sor. A jobb áttekinthetőség miatt azonban a legfontosabb eredményeket és következtetéseket a 7. fejezetben pontokba szedve külön is összefoglaltam.

Professzor Úr formai hibának tartja a rövidítések magyarázatának hiányát a 22. és 28. táblázatnál. A 22. táblázat nem tartalmazott olyan rövidítést, amelyet korábban nem írtam ki a szövegben, ezért, ahogyan a többi táblázatnál, nem ismertettem részletesen a rövidítések jelentését. A 28. táblázat alatti szövegben teljesen kiírtam és meg is magyaráztam azt a két rövidítést (LR+, LR-), melyek először szerepelnek táblázatban. Mint Professzor Úr is írja, az értekezés 5. és 6. oldalán külön összegyűjtöttem az összes rövidítést és azok jelentését. Amikor lehetséges volt, megadtam a fogalmak magyar megfelelőjét is, egyes kereskedelmi márkanevek esetén (ADIR, ADMIRE, ASIR) azonban ilyen nem állt rendelkezésre a CT gyártók magyar weboldalán sem.

Teljesen jogos az az észrevétel, miszerint az 5.1.1.7, 5.1.2 és 5.3. alfejezetek „kakukktójásként” nem tartalmaznak saját kutatási eredményt. Mégis úgy éreztem, hogy nem hagyhatók figyelmen kívül ezek a dóziscsökkenéshez kapcsolódó közlemények, melyek, bár más kutatócsoportoktól származnak, teljessé teszik a képet a területen zajló kutatásokról.

Tudományos, szakmai szempontok

Pontatlanságok

Köszönöm Professzor Úr helyesbítéseit. Különösen bosszantó számomra a leukaemiák lymphomákkal való téves felcserélése. A Bevezetésben említett tanulmány (*Pearce és mtsai, Lancet 2012*) valóban a leukaemiák és nem a lymphomák gyakoribb előfordulásáról ír ismétlődő gyermekkori CT vizsgálatok után. Ugyanez vonatkozik a 11. oldal első bekezdésére a röntgensugárzás sztochasztikus hatásainál.

Professzor Úr nem értett egyet az értekezés 11. oldalán tett megállapítással, miszerint „a 100 mSv alatti dózistartományban nincsenek sem megfigyelésen, sem kísérleteken alapuló megbízható adataink arról, miként függ a sejtkárosodás a dózistól”. Ez a megállapítás nem tőlem származik, hanem azoktól a szerzőktől, akik a linear no-threshold theory (LNT) elmélet helyességét alacsony sugárdózis alatt kétségbe vonják:

Costello JE, Cecava ND, Tucker JE, Bau JL (2013) CT radiation dose: current controversies and dose reduction strategies. AJR Am J Roentgenol, 201(6):1283-1290.

Tubiana M, Feinendegen LE, Yang C, Kaminski JM (2009) The linear no-threshold relationship is inconsistent with radiation biologic and experimental data. Radiology, 251(1):13-22.

Ulsh BA. Checking the foundation: recent radiobiology and the linear no-threshold theory. Health Phys. 2010;99(6):747-58.

Feinendegen LE, Neumann RD. Physics must join with biology in better assessing risk from low-dose irradiation. Radiat Prot Dosimetry. 2005;117(4):346-56

Matsumoto H, Hamada N, Takahashi A, Kobayashi Y, Ohnishi T. Vanguard of paradigm shift in radiation biology: radiation-induced adaptive and bystander responses. J Radiat Res. 2007;48(2):97-106

A fenti közlemények szerint a 100 mSv alatti sugárdózis nyomán fellépő károsodás mértéke alacsonyabb, mint azt az LNT modell alapján várnánk. A Professzor Úr által idézett közlemény éppen ellenkezőleg, a modell által jósoltnál magasabb rizikóról számol be. Úgy tűnik tehát, hogy vitatott kérdéssről van szó. Az értekezésnek ebben a részében csupán arra kívántam rávilágítani, hogy az LNT-t nem minden kutató fogadja el alacsony dózison. Mint tudományos tevékenységemből és az értekezésből kitűnik, én azok közé tartozom, akik szerint a legkisebb sugárdózist is csak megfelelően indokolt esetben szabad alkalmazni.

Kérdések

1. Mitől függ a küszöbdózis, látunk-e „determinisztikus hatást” ezen küszöbdózis alatt?

Az ionizáló sugárzás hatásait klasszikusan sztochasztikus és nem-sztochasztikus (determinisztikus) hatásra szokták felosztani, ez utóbbit az ICRP-118 már szöveti reakcióknak (tissue reactions) nevezi (ICRP. *ICRP Statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs—threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. ICRP Publication 118. Ann ICRP 2012;41(1/2)*). Definíció szerint a szöveti reakciók csak egy bizonyos küszöbdózis felett lépnek fel, ahol a károsodás súlyossága dóziszfüggő, míg a sztochasztikus hatásnál nincs küszöbdózis, ennek bekövetkezésének a valószínűsége és nem a károsodás mértéke függ a dózistól. Az ICRP-41 szerint a küszöbdózis nagymértékben függ attól, hogy milyen érzékenységgel tudjuk kimutatni a szöveti károsodást. Az pedig, hogy az elváltozásokat a besugárzás után mennyi idővel észleljük részben a besugárzás időbeli lefolyásától, részben a károsodást javító sejtmechanizmusok sebességétől függ.

A fenti klasszikus felosztást árnyalják azok a megfigyelések, hogy bizonyos sztochasztikus hatásoknál (csontsarcoma, nem-melanotikus bőrrák) igenis létezni látszik egy küszöbdózis, mely alatt az elváltozások nem jelentkeznek (*Samartzis és mtsai: Exposure to ionizing radiation and development of bone sarcoma: new insights based on atomic-bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki. J Bone Joint Surg Am 2011;93:1008–15.; Fry: The question of thresholds for carcinogenesis. Cancer Invest 1989;7:299–300*). Más oldalról egyes szöveti reakciókhoz sorolt károsodások esetén kérdéses a küszöbdózis megléte, és a dóziszfüggés inkább az LNT modellel írható le. A sugárzás okozta cataracta esetén az ICRP-92 megkérdőjelezte a küszöbdózis létét (ICRP. *Relative biological effectiveness (RBE), quality factor(Q), and radiation weighting factor (wR). ICRP Publication 92. Ann ICRP 2003;33(4)*), de a jelenlegi álláspont (ICRP-118) szerint sugárzás eredetű cataracta olyan szöveti reakciónak felel meg, amelynek a küszöbdózisa nagyon alacsonyan van. A sugárzás okozta cardiovascularis és cerebrovascularis betegséget szintén a szöveti hatásokhoz sorolják, de ezeknél *Shimizu és mtsai* nem találtak küszöbdózist (*Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950–2003. BMJ 2010;340:b5349*). A fenti betegségek esetén a küszöbdózis-konceptióhoz való ragaszkodás alábecsüli a károsodás bekövetkezésének kockázatát. Látható tehát, hogy a klasszikus determinisztikus – nem-determinisztikus felosztás határai elmosódnak. Éppen ezért *Hamada és Fujimichi* a jövőben a sugárhatások életet veszélyeztető és életet nem-veszélyeztető csoportra való felosztását javasolta (*Classification of radiation effects for dose limitation purposes: history, current situation and future prospects. J Radiat Res. 2014;55(4): 629-40.*).

2. A csőfeszültség csökkentésével változik-e a röntgensugárzás biológiai hatása?

Általánosan elmondható, hogy az alacsonyabb energiájú sugárzás nagyobb mértékben nyelődik el és nagyobb valószínűséggel vált ki biológiai hatást az élő szervezetben, vagyis nagyobb a relatív biológiai hatékonysága (relative biological effectiveness, RBE). Ennek magyarázata az, hogy a röntgenfotonok energiájának csökkenésével csökken a foton és az anyag közti kölcsönhatásból származó másodlagos elektronok energiája, amelyek így nagyobb valószínűséggel fékeződnek le. A részecskék által egy bizonyos távolság alatt leadott energia mennyiségét a lineáris energiaátadás (linear energy transfer, LET) értékkel szokás jellemezni. Bár a röntgensugárzás az alacsony LET sugárzásokhoz tartozik, az

elektronok sebességének csökkenésével a LET növekszik: egy 200 kV röntgensugárzás esetén a LET értéke 9,4 keV/μm, 50 kV röntgensugár esetén 13,1 keV/μm. Amikor a CT-cső csúcspotenzívóját 120 kVp-ról 80 kVp-ra csökkentjük, akkor a csövet ténylegesen elhagyó fotonok átlagos energiája 66 keV-ről 55 keV-ra esik. Arról nem áll rendelkezésemre adat, hogy ez mekkora LET-emelkedéssel jár. Amennyiben a fenti ismert arányt vesszük alapul, ahol az energia 75%-os csökkenése 38%-os LET emelkedéssel jár, akkor 20%-os energiacsökkenésnél kb. 10%-kal magasabb LET-et várhatunk. Olyan tanulmányt sem ismerek, amely alacsonyabb CT csőpotenzívóval elért dóziscsökkentés biológiai hatásait elemzi. Ez a téma véleményem szerint mind sugárbiológiai, mind radiológiai szempontból is érdekes és mindenképpen további vizsgálatokat igényel.

3. Hogyan került kiszámolásra a 4.3.2. alfejezetben (9. táblázat) az effektív dózis?

Mint ahogy azt a 68. oldal utolsó előtti bekezdésében említtem: „Az effektív dózist egy félvezető doziméterrel (MOSFET, Model TN-RD-60; Thomson-Nielsen, Ottawa, Canada) mért elnyelt dózisok megfelelően súlyozott összegeként definiáltuk, ahol a mérőelektródák a fantom 20 standard anatómiai lokalizációjában voltak elhelyezve (6 a mellkasban, 9 a hasban, 4 a kismedencében és 1 a bőrön)”. A mérés metodikáját a kísérlet során egy orvosi fizikus kolléga felügyelte, ő végezte az effektív dózis kiszámítását is.

4. A májdaganatos betegek várható élete alatt valószínűleg nem fog kialakulni sugárindukálta daganat. Milyen betegcsoportban indokolt az alacsony dózisével CT vizsgálatok bevezetése?

Etikai okokból nem tűnik helyesnek és valószínűleg a betegek számára is kevésbé lenne elfogadható az az érvelés, hogy májtumoros betegeknél általában véve nem számít a CT vizsgálatok sugárterhelése, hiszen a várható élettartam úgyszólván alacsony. Nyilvánvaló azonban, hogy egy ismert tumoros beteg követése során értelmetlen dolog feláldozni a képminőséget a dóziscsökkentés oltárán. Úgy gondolom, hogy az értekezés 4.3.3.1-3. alfejezetben ismertetett 3 kísérlet eredményeit nem elsősorban a már ismert májmetastasisos betegek követésében kell alkalmazni, hanem olyan fiatalabb, a sugárzás hatásaira érzékenyebb betegek esetén, akiknek 1) még nincsen ismert májgócuk, de ennek kialakulására magasabb az esélyük (pl. cirrhosis, hepatitis B/C), 2) akiknél egy ismert, ultrahanggal nehezen látható májgóc rendszeres követését kell elvégezni, illetve 3) olyan fiatal betegek esetén, akiknél valamilyen betegség (AIDS, lymphoma) májmanifesztációjának számának és méretének ismételt, objektív meghatározása a terápia szempontjából fontos. Egyértelmű, hogy az első példánál a célra ultrahang is használható, a másik két példánál pedig, amennyiben elérhető és nem áll fenn kontraindikáció, akkor CT-vel szemben az MRI-t kell előnyben részesíteni.

5. Mi volt az „egyéb” ok 1778 beteg kizárására a REDOPED vizsgálatból?

Az 1778 beteg esetén az „egyéb okok” a következők voltak: a beteg nem kíván részt venni a vizsgálatban, a beteg nyelvi problémák miatt nem értette meg a kérdőívet, a beteg meg volt bilincselve (foglyok, őrizetese vizsgálat), a CT- személyzet leterhelt volt. Ez utóbbi tényező volt a legfontosabb. A potenciális alanyok túlnyomó része sajnos azért nem került bele a vizsgálatba, mert

az asszisztenseknek és a CT-be beosztott orvosoknak a sok munka miatt nem volt idejük a vizsgálati kérdőívvel foglalkozni, és nem világosították fel a beteget.

6. Mi az oka a REDOPED vizsgálatban kapott alacsony dózisoknak a korábbi irodalmi adatokhoz képest? Milyen szervek expozícióját vették figyelembe az effektív dózis számítása során?

A Mettler által 2008-ban közölt adatok a PCTA dózisaról (18-40 mSv, átlagosan 15 mSv) 1980 és 2007 között az Egyesült Államokban végzett vizsgálatokon alapulnak, és nagyrészt olyan, elavult technikát alkalmazó CT berendezésekből származnak, amiket ma már nem használunk. 2007 előtt a világ legtöbb intézetében általánosan elterjedtek voltak a 120 ill. 140 kVp rutinprotokollok, csak kevés helyen vezethették be a 100 kVp PCTA protokollokat. Remy-Jardin 2007-ben az akkor aktuálisan elérhető értékekről (3-5 mSv) számol be, amely a Mettler-féle felméréshez képest modernebb CT technikát és valószínűleg 120 és 100 kVp csőfeszültség használatát tükrözi. Remy-Jardin adataival összevetve a REDOPED vizsgálatban alacsonyabb csőfeszültséget használtunk (80 kVp), így további jelentős dóziscsökkenést lehetett elérni.

Ahogy az a 102. oldal első bekezdésében írom, az átlagos effektív dózist a DLP-ből nyertük 0,016 mSv/mGycm-rel, az általunk használt CT berendezésre specifikus faktorral történő szorzás eredményeként, vagyis nem az egyes szervek elnyelt dózisának súlyozott összegeként definiáltuk az effektív dózist. Az Elméleti háttér c. fejezet 12. oldalán tárgyalom az effektív dózis effajta becslésének korlátait, a radiológiai gyakorlatban azonban praktikus volta miatt általánosan elfogadott ez a módszer.

Ismételten köszönöm Professzor Úr kritikai észrevételeit és támogató javaslatát. Remélem, a feltett kérdéseket sikerült kielégítően megválaszolni.

Tisztelettel:



Dr. Szűcs Farkas Zolt

Biel, 2015. augusztus 17.