Bírálat

dr. Gödény Mária a

„Multiparametrikus MR vizsgálat prognosztikai és predektív faktorokat meghatározó szerepe fej-nyaki tumoroknál, valamint a kismedence főbb daganat csoportjaiban”

című doktori értekezéséről

Az értekezés az onkológia két nagyon fontos, eddig diagnosztikai szempontból meglehetősen nehezen megközelíthető régiójának diagnosztikájával foglalkozik.

Az értekezés nagyon szép formátumú és a benne szereplő ábrák kitűnő minőségűek, annak ellenére, hogy a vizsgálatok jelentős része régebbi, 1,5 T-ás MR készülékkel történt (ez egyben bizonyítja a szerző elkötelezettségét a gondos, minőségi vizsgálatok iránt).

Az értekezés 185 oldal hosszú, magyar nyelven íródott és hozzá 433 irodalmat csatoltak. Az értekezés jól érthető, jó stílusú. A néhány helyesírási hiba nyilvánvalóan elütésből származik, s alkalmanként humoros jellegéből fakadóan csak frissíti a már lankadó figyelmet.

A szerzőnek a doktori értekezés témaköréből, a kandidátusi disszertáció után készült közleményeinek száma 67, közülük az első/utolsó szerzős cikkek száma 26, Impakt Faktoruk: 17,302.

A doktori értekezés témaköréből, a kandidátusi disszertáció után készült könyvfejezetek száma 22.

Részletes bírálat:

Az értekezés hét fejezetre tagolódik:

1. Az általános bevezető: A modern képalkotók szerepe a daganatos betegségeknél címmel;
2. A doktori értekezés célkitűzései;
3. A fej-nyaki tumorok esetén a képalkotó vizsgálatok jelentősége;
4. A nőgyógyászati daganatok korszerű képalkotó vizsgálatai;
5. A rectum carcinoma modern képalkotása;
6. Az összefoglalás;
7. Az új eredmények, megállapítások felsorolása.

Mindegyik fejezetben ismerteti a korszerű képalkotási elveket, külön-külön is foglalkozik az egyes modalitások diagnosztikai értékével, felsorolja azok előnyeit, hátrányait, majd saját kutatásait, megfigyeléseit.

Az általános részben talán érdemes lett volna szólni a kontrasztanyagos ultrahangos vizsgálatokról is, már csak azért is, mert elég nagy a káosz ezen a területen s fej-nyak régió tumorai esetén ennek a modalitásnak jelentősége lehet.

A CT vizsgálatokkal kapcsolatban pedig meg lehetett volna említeni azt, hogy a CT vizsgálatnak milyen konkrét hátrányai vannak:

a. **rossz a szöveti differenciálása**, ezért
b. gyakorlatilag mindig **kontrasztanyagot kell adnunk**, melyeknél
c. gyakran vannak kontrasztanyag s**zövődmények**.
d. A kontrasztanyag, ill. a gyakran szükséges laborvizsgálatok **komoly költséget** jelentenek.
e. Ráadásul nem elhanyagolható **sugárterheléssel** járnak, mely különösen az onkológiában, ill. a gyakori kontroll CT vizsgálatok esetén igen jelentős sugárdózist jelenthet!

Az MR vizsgálatoknál én valószínűleg jobban hangsúlyoztam volna, hogy a jó szöveti felbontás miatt és a diffúziós mérések bevezetése óta az esetek 30-40%-ban nem kell kontrasztanyagot adnunk, ezzel gyorsabbá és olcsóbbá válnak az MR vizsgálatok, ráadásul nem kell semmilyen intravénás készítményt beadnunk. Persze meg kell említeni az MR hátrányait is: beépített fémek, pacemakerek, stb., bár ezek jelentősége napról napra csökken az új fejlesztéseknek köszönhetően.

Az értekezés erőssége, hogy **felhívja a figyelmet az MR vizsgálatok minőségére**, ahol rendkívül fontos az alkalmazott technika - 1,5 T vagy 3 T, ill. elavult vagy korszerű softwarek, stb. -, ill. a vizsgálati idő hossza és **megkövetelendőnek tekinti a lehető legjobb minőséget**.

A 14.-15. oldalon szó esik az elmúlt 10-15 év egyik legfontosabb fejlesztéséről a test MR vizsgálati technika terén: a **diffúzió súlyozott mérésről (DWI).** A DWI segítségével már nem csak a morfológiai, hanem a funkcionális – viábilis tumorok, gyulladásos elváltozások, stb. – eltéréseket is fel lehet ismerni, mely teljesen új alapokra helyezi az onkológiai képalkotást. **A módszer senzitivitása, specificitása megközelíti, ill. alkalmanként meghaladja az FDG PET/CT-ét, de abszolút sugárterhelés nélkül ráadásul töredék áron, így pl. kérdéses esetekben sokkal gyakrabban alkalmazható módszer.**

Talán érdemes lenne megemlíteni, hogy sok esetben a kontrasztanyagos vizsgálatokat kiválthatja a DWI mérés.

Itt szó kerül az un. ADC számításáról, bár hiányzik az ADC számítás pontos leírása. Valószínűleg az átlagos ADC kalkulálásáról van szó, mely szükségesen nem a legérzékenyebb módszer a tumorok, gyulladások kimutatására, ill. az ADC quantitatív meghatározására. Fontos lenne tudni, hogy milyen „b" érték mellett történtek a DWI mérések, ill. azt, hogy a különböző tumorok, gyulladások diagnosztikája milyen b" érték mellett optimális. Az értekezésben különböző tumorok, ill. a malignitás-benignitás megítélésére próbálják használni, de általában nem bizonyult eléggé specifikusnak módszernek: nagy az átfedés a különböző kórállapotok ADC értékei között.

A 16. oldalon az elmúlt években bevezetett másik nagyon jelentős új MR vizsgálómódszerét, az MR Spektroszkópiát ismerteti a jelölt. Valószínűleg félreértés okán, mint quantitatív módszert említi, pedig az egyébként pl. az agyi patológiás folyamatok jellemzésénél – mint azt a jelölt is említi - oly hasznos módszer sajnos csak semiquantitatív és meglehetősen bonyolult, a napi klinikai használatban gyakorlatilag használhatatlan folyamatok révén lehet quantitatívvá tenni. Ettől még – mint pl. a prostata tumoroknál – nagyon hasznos diagnosztikus eszköz.

A 17. oldalon a **PET/MR** diagnosztikus értékét tárgyalja a szerző és **nagyon fontos az a kritikai szemlélet, ahogy hangsúlyozza: jelenleg még nincs meg a pontos indikációja** ennek a rendkívül drága s nehezen hozzáférhető módszernek. Ehhez hozzá lehetne tenni, hogy mivel a PET is és az MR is radiófrekvenciás jelet használ, így szűkségszerű a kompromisszum, azaz mindkét módszer alul teljesít. Egyébként azt is érdemes lenne jelezni, hogy a doktori értekezésben oly sokszor – s joggal - említett **diffúziós MR vizsgálat sok szempontból átveszi az FDG-PET/MR helyét: a gyakorlatilag**

azonos specificitás és szenzitivítás mellett sokkal jobb képminőséget, sugármentességet, töredék költséget, sokkal jobb hozzáférhetőséget, ismételhetőséget biztosít.

A „Célkitűzések" tiszta megfogalmazása napjaink onkoradiológiával kapcsolatos kérdéseinek és útmutató az új diagnosztikai eljárásokhoz. Itt a tudományos szemléleten túl rendkívül fontos a sokévtizedes gyakorlati tapasztalat összefoglalása is, melyet a szerző, mint gyakorló onkoradiológus szerzett meg: hangsúlyozza a szervezettség, az azonos vizsgálati protokollok, stb. jelentőségét.

A továbbiban a „Fej-nyak régió" onkológiai képalkotását elemezi egyedülállóan alaposan és tudományos igényességgel, az elérhető legfejlettebb radiológiai technikák alkalmazásával.

Újra és újra előkerül a DWI technika, ahol a módszer előnyei mellett a limitációk is megemlítődnek. Talán hiányosság, hogy továbbra is a quantittatív elemzésé a főszerep, pedig ez gyakran csak álobjektív adatokat szolgáltat és nem esik szó a vizuális értékelésről, mely a mindennapi életben rendkívül hasznos és megbízható módszer. Itt kell megemlíteni azt is, hogy a különböző b értékekről, azok előnyeiről-hátrányairól igen keveset hallunk, pedig döntően határozzák meg a DWI mérés szenzitivitásá és specificitását.

A későbbiekben a szerző áttér a kismedencei tumorok részletes onkoradioógiai elemzésére.

Nyilvánvalóan félreértésnek kell tekintenünk az olyan kijelentéseket, hogy a CT az elsőként választandó képalkotó diagnosztikus módszer a petefészekrákoknál, az endometrium- és cervix carcimomáknál(124.o.).

A CT vs MR vitában folyamatosan hangsúlyozni kell, hogy a kismedencei képalkotó vizsgálatok esetén az MR vizsgálat az elsőként választandó:

- kitűnő natív szöveti differenciálás,
- az MR Multiparametrikus képalkotás lehetőségei,
- a DWI kiemelkedő diagnosztikus értéke,
- egyszerre lehet a csontmetasztázisokat is detektálni,
- nincs sugár (mely az onkológiában a gyakran használt rádióterápia, ill. a nagyszámú kontroll vizsgálat miatt – különösen az erősen sugárérzékeny kismedencei régióban – kiemelkedően fontos.

Ugyanakkor nagyon fontos, amit a szerző hangsúlyoz, hogy az MR és MR vizsgálatok közötti óriási minőségbeli különbség lehet ezért preferálni kell a magas (3T) térerőt, a megfelelő egyéb technikai felszereléseket, melyek lehetővé teszik a jó jel/zaj arányt és hogy megfelelő időt szánni a vizsgálatra a jó minőség érdekében.

A 126. oldalon megint szó kerül a DWI-ről s itt meg kellene említeni néhány konkrét limitációját is a DWI-nek, mely a kismedencei vizsgálatoknál különösen fontos:

- nehéz a differenciálás a cysta-bevérzett cysta-malignitás között, hiszen mind adhat gátolt diffúziót;
- elég gyakran a normál ovarium is mutathat gátolt diffúziót.

Egyébként a DWI mérésekkel kapcsolatban – még ha kombináljuk MP-MRI vizsgálattal -, talán túlzás 99%-os specificitásról beszélni, ezt érdemes lenne némi fenntartással fogadni.

Nyilvánvalóan szerkesztésbeli nehézségek okozzák, hogy egy ábra kétszer – 73. és 77. ábraként – kerül bemutatásra.

Rendkívül fontosnak tartom azt a megállapítást, melyet a szerző a 135. oldalon tesz, hogy az endometrium carcinomáknál a DWI-MRI használta kiválthatja a kontrasztanyagos méréseket.

A 137. oldalon a „Saját kutatás”: A preoperatív MR vizsgálat pontosságának értékelése az endometrium carcinomalokális stádiumának megítélésében. A többi „Saját kutatás” is érdekes témákat dolgozott fel nagyon alaposan és fontos megfigyeléseket tett, de ez kiemelkedik közülük.

Fontos lenne annak hangsúlyozása, hogy a DWI és az MP-MRI alkalmas a csontvelő metastasisok megítélésére is.

Új eredmények, megállapítások

1. A szerző Magyarországon elsőként kutatta és publikálta a fej-nyaki-, nőgyógyászati- és rectumtumoroknál az un. multiparametrikus MRI jelentőségét. Az adott tumoroknál új vizsgálati protokollokat vezetett be, melynek segítségével sokkal pontosabb a képalkotás a
    a. primer tumor stádiumának meghatározásánál
    b. a kezelés hatékonyságának felmérésénél,
    c. a terápia utáni státus értékelésénél, ill.
    d. a recidíva kimutatásában.
2. A szerző Magyarországon elsőként vizsgálta a CT és az MR jelentőségét a fej-nyaki tumoroknál.
3. Szintén ebben a régióban nemzetközileg is új megállapításra jutott az un. perfúziós dinamikus kontraszthalmozó MR vizsgálatokkal.
4. A szerző hazánkban elsőként vizsgálta a nyaki nyirokcsomó metsztázist adó az ismeretlen primer tumor (IPT) kimutatására
    a. 3 T MP-MRI-t, ill.
    b. a DWI-MRI technikát és összehasonlította az eredményeket a jelenleg még gold standardként alkalmazott FDG PET/CT eredményeivel.
5. **A szerző megállapította, hogy a fej-nyaki régió nyirokcsomó metasztázisainál az IPT kimutatására a 3 T MP-MRI a DWI MRI-vel kombinálva csaknem azonos diagnosztikus értékű, mint az FDG PET/CT. Ennek megfelelően – tekintettel arra, hogy az MR vizsgálat sugárterhelés nélküli és jóval költséghatékonyabb - az IPT kimutatására a 3T MP-MRI + DWI az előként választandó diagnosztikus módszer.**
6. A szerző Magyarországon elsőként vizsgálta az MRI szerepét az endometrium-, a rectum- és az anus carcinomáknál, alakított ki egységes, gondos és mégis ésszerű vizsgálati protokollokat, melyek különösen az onkológiában
7. A tudományhoz nyilvánvalóan hozzá tartozik az **„iskola teremtés”:**
    a. **megszervezni a** saját, kisebb környezetében, majd egy országban, azt hogy hogyan lehet az onkológiai betegek képalkotását optimalizálni és folyamatosan megújítani, ill.
    b. a nagyon jól rendszerezett és up-to-date **ismereteket átadni. A szerző ezen a területen is kiemelkedőt alkotott.**

Kérdések:

1. Mi a tapasztalata a DWI/ADC-vel:

   a. Milyen „b” értékeket javasol a különböző tumorok, bakteriális gyulladások differenciáldiagnosztikájában?
   b. Mi véleménye: az átlagos ADC számolás optimális az onkológiában, vagy jobb lenne a legalacsonyabb ADC-t, ill. annak változásait számítani, használni?
   c. Mennyire lehet az ADC számolást a stagingnél, a terápiás válasz megítélésénél használni?
   d. Egyáltalán: kell az ADC számolást erőltetni a napi rutinban vagy a vizuális megítélés is elég?
2. Saját tapasztalata szerint az milyen a MP-MRI + DWI kombináció szenzitivitása és specificitása az 1 cm-nél kisebb nyirokcsomók esetén;
3. Mi a véleménye arról, hogy mely esetekben válthatja ki a kontrasztanyagos méréseket a DWI használata?
4. A DWI és a legújabb 3T MP-MRI mellett hol látja az FDG PET szerepét?
5. Az ovarium tumorok korai kimutatásában milyen a DWI sensitivitása és specificitása?
6. Az anus tumorok esetén milyen tapasztalata van az MP-MRI-vel, ill. a DWI-vel?

Összesítve a bírálói véleményt a doktori értekezést hitelesnek és nyilvános vitára alkalmasnak tartom.

Budapest, 2017. február 5.

dr. Rudas Gábor