Bírálat Gődény Mária *Multiparametrikus MR vizsgálat prognosztikai és prediktív faktorokat meghatározó szerepe fej-nyaki tumoroknál, valamint a kismedence főbb daganat csoportjaiban* című doktori értekezéséről.

Általános bírálat:

A doktori munka témája aktuális, a jelenleg egyik legintenzívebben fejlődő képalkotó módszer diagnosztikus lehetőségeit boncolgatja a daganatos elváltozások két kritikusnak nevezhető régiójában a fej-nyakon és a kismedencében. Az értekezés maga egy első szerzős nemzetközi, több vezető hazai (26) folyóiratban megjelent közleményen alapul, melyet több, zömmel nemzetközileg is jegyzett társszerzős (40) publikációk egészítenek ki, utóbbiból 15-ben utolsó szerző. A közlemények listáját 22 hazai könyvfejezet teszi teljessé. Az értekezés tematikusan ad áttekintést egyes képalkotó módszerekről, a fej-nyaki daganatokról, a kismedence nőgyógyászati és a rectum tumorairól. A már-már kézikönyv-szerű ismertetésbe és irodalmi áttekintésbe építi bele saját kutatásait. A disszertáció talán az igen szerteágazó klinikai probléma miatt és a legkorszerűbb irodalmi adatok ismertetésével nem tartozik a könnyű olvasmányok közé. A munka nyelvezete megfelelő, elütés, alany-állítmány egyeztetés problémája csak néhol fedezhető fel. Szerkesztési hibából adódó mondatismétlés is csak egy helyen (126-127. oldal) fedeztem fel. Az ábrák feliratozása kifejezetten jó, a kóros elváltozások kiemelése megfelelő markerek használatával példamutató. Egy-két nagyított felvétel talán tovább javította volna a képi dokumentációban bővelkedő disszertációt.

Részletes bírálat:

A szerző elismerésre méltó módon foglalja össze a mű elején az általa használt rövidítéseket. Ezen túlmenően a rövidítések bevezetésekor a szövegben is feltünteti a teljes megnevezéseket is, ami a megértést nagyban segíti és az olvasó csak ritkán szorul arra, hogy a jegyzékhez visszalapozzon. Egyedül talán az zavaró, hogy például CT rövidítés alatt a carotis tér és a computertomográfia egyaránt szerepel, de a szövegben néhol a kemoterápiát is így rövidíti, ami viszont a rövidítések jegyzékéből hiányzik.

Az egyes képalkotó eljárások ismertetése csupán átfogó jellegű, mely később az egyes daganattípusoknál az előnyök és a hátrányok kihangsúlyozása mellett további általános ismertetésekkel is bővül. Célszerűbb lett volna, ha a szerző a disszertáció témájául szolgáló MRI vizsgálatok és azok fizikai jelenségeinek, méréstechnikájának és a mért képi

információk fiziológiai összefüggéseire szorítkozik, illetve azt viszont részletesen ismerteti. A korszerű ultrahang, CT, PET/CT, illetve a disszertációban nem is szereplő egyéb új képalkotó módszerek messze túlmutatnak az ezen a helyen tárgyaltaknál. Zavarólag hat azoknak az általános kijelentéseknek sora is, melyek önmagukban nem állják meg a helyüket, még ha a későbbi szövegkörnyezetben ezek alterálására is bőven sor kerül. Példaként említeném a 15. oldalon olvasható megállapítást, miszerint „a retro-peritonealis nyirokcsomó metasztázis kimutatására a DW-MRI és az FDG-PET/CT pontossága egyaránt 87%, a CT-é 71%." Az idézett irodalomnak utánanézve az említett adat az ovárium daganatokra vonatkozik, általánosításra semmiképp nem alkalmas. A nukleáris medicinai módszerek taglalásánál a leképező rendszer PET/CT, SPECT/CT, PET/MRI stb. önmagában az alkalmazott radiofarmakon megnevezése nélkül nehezen értelmezhető, bár kétség kívül a szerző igyekszik legalábbis a saját munkákban egyértelműen feltüntetni, hogy FDG-PET/CT vizsgálatokról beszél.

A célkitűzések inkább életcélok, mint konkrét tudományos kérdésfeltevések, persze mindez nem von le a későbbiekben ismertetett saját kutatások értékéből.

A fej-nyaki daganatok fejezetben a szerző egy kettes fázisú randomizált vizsgálatról számol be, melyben az indukciós kemoterápia és a kemoradioterápia hatékonyságát hasonlították össze. Ebben a fejezetben a szerző megállapítja, hogy a tumorstádium meghatározására és a terápia hatékonyságának a megítélésére CT, vagy MRI szükséges. Vélhetően a vizsgálatsorozat szigorú képalkotó vizsgálati protokoll szerint történt, melynek részleteit a szerző nem ismerteti. Kérdés, hogy mi alapján jutott a szerző a CT vagy MRI vizsgálat szükségességének konklúziójára, holott nem az általa alkalmazott képalkotó módszerek hatékonyságát, hanem a különböző terápiás beavatkozások hatását vizsgálták éppen a referenciának tartott radiológiai módszerekkel.

Az orrgarat daganatainak CT és MRI vizsgálata kapcsán a szerző az elváltozások terjedésének sajátságait analizálja. Megállapítja, hogy az orrgarat daganatok kiterjedésének és terjedésének pontos meghatározásához CT és MRI vizsgálat szükséges. Felmerül a kérdés, hogy ez a megállapítás, amely természetszerűleg igaz, hogyan következik az elvégzett vizsgálatokból. Mi volt a referencia, amihez a képi vizsgálómódszerek által kimutatott eltéréseket viszonyították? Hasonlóképpen a sugárterápia hatékonyságának megítélésében a CT és MRI vizsgálatok szerepéről a saját kutatásai szerint nehéz nyilatkozni, hiszen ezeket a módszereket használta a terápiás követésre és annak eredményét a szerzők feltétel nélkül elfogadták.

A pajzsmiriggyel foglalkozó összefoglalóban a 71. oldalon az izotópvizsgálat tekintetében az alkalmazott radiofarmakon megjelölése ismét hiányzik. A pajzsmirigy szcintigráfiát manapság zömmel 99 mTc pertechnetáttal végzik. A gócos elváltozások differenciáldiagnosztikájára a környező állomány izotópfelvételéhez képest forró (azaz a környezeténél aktívabb), hideg (azaz a környezeténél kevésbé halmozó) és meleg (a környezetével megegyező) izotópfelvételű gócokat különböztetünk meg. A hideg göb nem azt jelenti, hogy az adott elváltozás például differenciált pajzsmirigy karcinóma nem dúsítja az izotópot, csupán azt, hogy a normálisan működő szövethez képest kevesebb follikuláris elemet tartalmaz. Ugyanezen az oldalon a PET/CT-re vonatkozó megállapítás is gondolom FDG-PET/CT lehet.

Az örökletes pajzsmirigyrákban végzett vizsgálatoknál az MIBG szcintigráfiára és az FDG-PET-re vonatkozó megállapítások miszerint „nem tudta kimutatni a pajzsmirigyen belül a medulláris karcinóma gócot" helyesen talán úgy hangzana, hogy az elváltozásban nem volt fokozott adrenerg aktivitás, valamint fokozott cukoranyagcsere a szcintigráfiás vizsgálat, illetve a FDG-PET szerint.

A 81. oldaltól egy másik multicentrikus kettes fázisú klinikai vizsgálatról olvashatunk most szájüregi laphámrákok esetében. Az alkalmazott metodikát a szerző részletesen ismerteti. A megállapítások közül itt sem érthető, hogy miszerint a terápia hatékonyságát az MRI megbízhatóan követte, hiszen éppen az MRI módszert használták a tumortérfogat megítélésére, ami alapján a kezelés hatékonyságát véleményezték.

A következő fejezet, mely a dinamikus kontraszthalmozó MR paraméterek alkalmazhatóságát vizsgálja fej-nyaki léziókban megítélésem szerint a disszertáció egyik legszebb része. A DCE MRI értékelésére új paramétereket vezettek be, melyek klinikai alkalmazhatóságát is elismerésre méltóan bizonyították.

Hasonlóan jól megtervezett és feldolgozott anyag a 3T MP-MRI és az FDG-PET/CT hatékonyságának vizsgálata ismeretlen primer tumorok esetén. Az itteni megállapítások mértéktartóak és jól bizonyítottak.

A fej-nyaki daganatoknál javasolt CT és MRI irányelvek kiváló összefoglalása a szerző által is alkalmazott módszerek technikai végrehajtásához. A 15-21. táblázat diagnosztikus algoritmusa azonban a nukleáris medicina eljárások tekintetében több helyen is vitatható. Az FDG-PET/CT kivételével a dolgozat egyébként sem tartalmaz erre vonatkozóan saját vizsgálati eredményeket, ezért ezeket nyugodtan el is hagyhatta volna. A táblázatok

feltehetően irodalmi adatokon alapultak, melynek forrásaként a jelölt saját 2004-es publikációját jelöli meg. A tévedések korrigálására néhány kiemelés erre vonatkozóan:

- a 99 mTc-pertechnetát pajzsmirigy szcintigráfia alkalmatlan a pajzsmirigyrákok stagingjére, a göbök differenciáldiagnosztikájára használjuk. A forró göb gyakorlatilag az autonóm adenóma diagnózisát jelenti, mely szükség esetén még szupressziós teszttel is kiegészíthető.
- Az egésztest radiojód szcintigráfiát az ablációs terápia során a stagingben, illetve ezt követően a betegek követésére használjuk differenciált pajzsmirigyrákok esetében.
- A mellékpajzsmirigy szcintigráfia indikációja kimutatott hyperparathyreosisban a túlműködő mellékpajzsmirigy lokalizálására alkalmazott módszer.
- Az MV szcintigráfia nem tudni mit akar. (mellékvese?, kéreg?, velő?)
- Az MIBG és a szomatosztatin receptor szcintigráfia az elsősorban medulláris karcinómák biológiai természetét specifikálja, mely egyben az ilyen típusú radioizotópos terápiáknak is utat nyit.
- Csontmetasztázis gyanújában csontszcintigráfiás vizsgálat elvégzése indokolt 99 mTc polifoszfáttal csont egésztest szcintigráfia, vagy SPECT javasolt, melyet csak annak metasztázisra bizonytalan pozitív eredménye esetén kell CT-vel (SPECT-CT), vagy sz.e. MRI-vel kiegészíteni.

Az összefoglalás a fejezet végén jó áttekintést ad a fej-nyaki rákok korszerű képalkotó diagnosztikájáról.

A disszertáció a következő fejezetben a nőgyógyászati daganatokkal foglalkozik. A saját kutatások között az MR vizsgálatok preoperatív szerepét vizsgálta a jelölt endometriális karcinómákban. A fejezet kifejezetten gondos, az alkalmazott módszertan világos, az eredményekből levont következtetések reálisak. A nemzetközi ajánlások szerint az FDG-PET/CT vizsgálat a nyirokcsomó metasztázisok megítélésében meghaladja az MR teljesítőképességét. Ennek ellenére a dolgozatban szereplő kivizsgálási algoritmusban csak, mint szükség esetén végezhető kiegészítő eljárás szerepel, holott a vizsgálat eredménye alapján 10-15%-ban változik a tervezett kezelés. A betegség kiújulása esetén 30-40%-ban módosul az FDG-PET/CT alapján a kezelési algoritmus.

Az ánusztumorok tekintetében ugyancsak egy kiváló munka szerepel a disszertációban. A szerzők az MRI vizsgálatokat az ánusz laphámrákjainak stagingjében és restagingjében használták. Az eredményeket a klinikai státusszal vetették össze. Az igen gondosan összeállított munkából levont következtetések helyénvalóak és reálisak.

A mű végén szereplő összefoglalás megfelelő kritikával summázza az MRI képalkotó technika lehetőségeit az onkológiai diagnosztikában és jól felvázolja a közeljövő kutatási tendenciáit.

Összefoglalva Gődény Mária munkája a fej-nyaki és kismedencei tumorok MRI vizsgálatáról egy átfogó, értékes, a közelmúlt legkorszerűbb eredményeit is felvonultató összefoglaló tanulmány. A szerző saját saját kutatásaiból az alábbi új tudományos eredményeket fogadom el:

- Fej-nyaki daganatoknál perfúziós dinamikus kontraszthalmozáson alapuló MR vizsgálatokat végeztek. Az idő függvényében felvett halmozási görbék analízisével két új magas szignifikanciájú biomarkert definiáltak és azokat validálta. Módszerüket alkalmasnak találták a malignus-benignus elváltozások jellemzésére és a kemoradioterápia utáni státusz elemzésére.
- 3 teslás multiparametrikus MRI-vel és FDG-PET/CT-vel végzett összehasonlító vizsgálataikban nyaki nyirokcsomó metasztázissal járó ismeretlen primer tumorokat kerestek. Megállapították, hogy a két módszer a primer tumorok felismerésében és a regionális nyirokcsomó metasztázisok kimutatásában csaknem azonos diagnosztikus értékű.
- Endometrium karcinómák MRI vizsgálatai során megállapították, hogy a módszer pontos információkat szolgáltat a preoperatív stádium felmérésére és hasznos információt szolgáltat az alacsony és magas rizikójú folyamatok elkülönítésére.
- Anuskarcinómás betegek vizsgálatai alapján megállapították, hogy az MRI rutinszerű alkalmazása úgy a stádium meghatározásában, mind a kezelés hatékonyságának megállapításában és a beteg követésében elengedhetetlen és pontos információkat szolgáltat, ezért az eljárás rutinszerű alkalmazása indokolt.

Nyilatkozom, hogy Gődény Mária *Multiparametrikus MR vizsgálat prognosztikai és prediktív faktorokat meghatározó szerepe fej-nyaki tumoroknál, valamint a kismedence főbb daganat csoportjaiban* című doktori művét a fentiek alapján nyilvános vitára alkalmasnak tartom.

Szeged, 2017.01.24.

Pávics László, az MTA doktora