

OPPONENSI VÉLEMÉNY

Dr .Polgár Csaba: **Gyosított részleges emlőbesugárzás a korai emlőrák kezelésében-A szövetközi brachyterápiától a képvezérelt,intenzitás modulált teleterápiáig** című MTA Doktora pályázatáról.

A szerző MTA doktori értekezését 107 oldalon fejt ki,benne az Irodalomjegyzék, együtt saját közleményeivel (igen ügyes megoldás),de külön is feltüntetve a két”integráns”részhez tartozó,a munka alapjául szolgáló dolgozatait és könyv fejezeteit. Az értekezésben három oldalon „alfabetikusan”(igen gyakorlatias megoldás) szerepel a” Rövidítések jegyzéke”és egy oldalon a „Köszönetnyilvánítás”.

A bíráló jó érzéssel, de szomorú szívvel olvasta, hogy Polgár Csaba kolléga Úr Németh György professzor Úr és Somogyi András főorvos Úr emlékére ajánlja MTA doktori értekezését, akik korábban kedves munkatársai voltak,hasonlóan az opponensnek is.

A munka hiteles, mivel szerzője az Országos Onkológiai Intézet (OOI) Sugárterápiás Központ-jában dolgozik és jelenleg annak vezetője, ahol Magyarországon elsők között történtek szervmegtartó műtétek és azt kiegészítő sugárkezelés,kezdetben telekobalt besugárással.A korszaknak megfelelő „szerényebb”besugárzás tervezés miatt a jó lokális eredményekhez nagyszámú sugaras károsodás társult. Ennek a korszaknak hiteles klinikus folytatója Polgár dr.,aki elődei korszakos munkáját részben folytatva új módszereket és technikákat vezetett be munka társaival együtt Magyarországon elsőként.

Az emlőrák korai stádiumában a szervmegtartó műtét és sugárkezelés biztonsága és eredményessége a N.Engl.J.Med.1995-ös közleménye óta ismert. Az NSABP, EORTC ,valamint dán,angol,francia,német,olasz Intézetek nagy beteganyagát feldolgozva, statisztikailag is

igazolást kaptunk,hogy a mortalitás alapján a masztektomiával azonos a konzervatív műtét és kiegészítő sugárkezelés eredményessége(22.9%) A lokális státuszt biztosíthatja a Halsted-i koncepció a radikalitás fokozásával,illetve a 70-es évek óta a részleges műtét és sugárkeze-

zelés, köszönhetően a sugárterápia technikai fejlődésének és az újabb sugárbiológiai ismereteknek .Mindezek mellett legalább ilyen fontos a megfelelő betegszelekció,képalkotó diagnosztika .A sugárterápiát a 70-es években még inkább a teleterápia jelentette az emlő/mellkasfal és esetleg a régió homogén besugárzásával.

Talán erre vezethető vissza a Szerző fokozott érdeklődése a részleges műtéteket követő emlő besugárzás új technikai felé korai(0-I-II stádiumú) emlőrák lokális kezelésében,mely a 90-es évek közepén is még a teljes maradék emlő homogén megavolt terápiáját jelentette, később a „tumor ágy” dózis kiemelésével(boost) brachy vagy elektron terápiával. Erre vonatkozóan Polgár dr.-nak szintén van komoly tudományos tevékenysége. Magyarországon több prospektív randomizált vizsgálatot végeztek az OOI nagy beteganyagának kezelésével és annak tudományos feldolgozásában, munkája megkérdőjelezhetetlen.

Ugyanakkor az 1980-as évek közepén és az 1990-es évek elején több országban benne Magyarországon is új felfogás jelentkezett. A teljes emlő besugárzása helyett csak a „tumorágyra” és közvetlen környezetére történjen un.gyorsított(akcelerált) sugárkezelés (APERT), ami Magyarországon akkor még egyedül a brachyterápiát(BT) jelentette.

Az Uzsoki utcai Kórház Onkoradiológiai Központjában az 1980-as évek közepén kisszámú,70 betegen alkalmaztak közepes dózisteljesítményű(MDR: medium-dose-rate) egyedüli szövetközi BT-t. Ennek tanulságait is felhasználva az OOI- ben 1996-ban újra kezdik az egyedüli szövetközi(intersticiális) nagy dózisteljesítményű (HDR: high- dose-rate) BT alkalmazását. A kedvező korai tapasztalatok és eredmények birtokában,1998 és 2004 között már prospektív randomizált klinikai tanulmány keretében folytatták az APERT hasznosságának és eredményességének vizsgálatát,melynek koordinátora és klinikusa is nagyobb részben Polgár dr. volt. A munkát nemzetközi rangra is „emelve”,a szerző munkatársaival együtt működésben az Európai Brachyterápiás Társaság(GEC-ESTRO:Groupe Européen deCuriethérapie,European Society for Therapeutic Radiology and Oncology)-gal,már prospektív tanulmányként,kollégáival több közleményt írtak ,előadásokat tartottak. Ezek birtokában folytatták ennek a módszernek következetes klinikai kutatását, mely jó terápiás eredményekhez is vezetett.

A munka szerkesztése kifejezetten jó,esetenként talán túl tömör .A Szerző nyilván feltételezi,a bíráló sugárterápiában(is) járatos,ezért választotta helyenként a „koncentráltabb”formát , sok adattal,ami nem zavaró,de nagy koncentrációt kíván a megértésben.

Mint említettem, az Értekezés felépítése didaktikus, jól szerkesztett. Az **Összefoglalás** és

Bevezetés után következik a **Célkitűzések** (benne reálisan megjelölt feladatokkal) fejezet,majd az **Irodalmi áttekintés** című fejezet,melyben megfelelő alapossggal ismerteti az APERT előtti/utáni sugárterápiás technikákat és eredményeit .Az OOI erre vonatkozó eredményei szintén ide kíváncsoznának,nemzetközileg is ismertek,de mivel ez nem

elsősorban a Szerző munkája(inkább Fodor J.dr.),így az Értekezésében nem citálja,ami számomra igen példamutató!

A Szerző a továbbiakban az APERT három Általa is művelt módszerét tárgyalja ,melyek egyfelől időben egymást követő módszerek,másfelől integratív formában egymást is kiegészítik. Szerencse,hogy egy helyen mindhárom módszer rendelkezésre áll Magyarországon jelenleg egyedül munkahelyén az OOI-ben,melynek létrejötté az Ő érdeme is.

Polgár kolléga Úr munkatársaival tehát megteremtette az APERT három módszerének technikai/személyi feltételeit ,kutatási eredményeit a klinikai gyakorlat számára is elfogadtatta,melyek az alábbiak:

- 1.Szövetközi HDR/PDR brachyterápia(BT),
- 2.Háromdimenziós konformális telebesugárzás(3D-KRT),
- 3.Képzérelt,intezitásmodulált telebesugárzás(IG-IMRT)

Az értekezésben röviden még ismertetésre kerül a protonterápia és intraoperatív teleterápia is.Igy teljes a részleges APERT jelenlegi klinikai gyakorlata,habár utóbbiak még nem nevezhetők „dedikált”módszernek,mindenekelőtt a költségük miatt annak ellenére,hogy sugárbiológia/sugárfizika alapján ideális teleterápiás módszereknek tűnnek.

A munkában az **Irodalmi áttekintés** tulajdonképpen időrendi sorrendbe tárgyalja az emlőmegtartó műtéteket kiegészítő/követő sugárkezelési formákat/módszereket a teljes emlőbesugárzás+tumor ágy boosttal/nélkül, a gyorsított,részleges emlőbesugárzásig. Nemzetközi statisztikai adatokkal igazolja a korábbi technikák igen kedvező eredményit,melyet követ a munka hangsúlyosabb része,nevezetesen a „Gyorsított részleges emlőbesugárzás”.

Az opponens jó érzéssel látja, hogy a Kollega Úr bemutatja néhai Kisfaludy Pál a témában végzett és publikált munkáját is még Ra226-os tűkkel,ami az 1930-as évekre datálható!

Nyilván a jelen kihívásai/lehetőségei már más sugárbiológiai/sugárfizikai/klinikai feltételek és szempontok mellett realizálódnak, de nem árt ismerni a korai APERT vizsgálatok eredményeit is.A szerző szépen szerkesztett táblázatban mutatja be a brachy/teleterápiás technikák korábbi generációjával elért eredményeket is. Bizony igen magas a lokális kiújulások száma(lokális recidíva arány Pl.Uzsoki Kórház anyagában 12 év után:24%).Az okok között elsődleges a részleges műtetre és sugárkezelésre alkalmatlan tumor stádium,nem megfe-

elő diagnosztikai lehetőségek és a szövetségi brachyterápia technikája, valamint a besugárzás tervezés és dozimetria akkori kezdetleges formája. Ez utóbbi okozta az igen magas számban előfordult késői, súlyos sugárkárosodásokat is. Részben ebből is okulva, indult az OOI saját HDR-AI protokollja, melyet 1996 és 1998 között nem randomizált módon 45 betegen alkalmaztak. Már akkor lefektették a „gyorsított részleges emlőbesugárzás” azóta is érvényes feltételeit, nemzetközi ajánlásoknak megfelelően, patológiai, klinikai, sugárbiológiai alapon. Az opponens ezekhez még hozzátesz további két lényeges (evidens) feltételt:

1. APERT módszerének (módszereinek) megfelelő technika megléte,
2. Megfelelően képzett orvos, fizikus, informatikus, biológus, terápia asszisztens.

Beteganyag, sebészeti és patológiai módszerek c. alfejezetben a szerző előbb a gyorsított részleges emlőbesugárzás beteganyagát és ennek sebészeti és patológiai jellemzőit ismerteti. Az 1996 és 1998 között „prospektíven, nem randomizáltan” szövetségi BT-vel (45 beteg), illetve, az ugyan ezen időben a teljes emlő besugárzással (TERT) kezelt betegek (80 beteg) fontosabb erre vonatkozó jellemzői azonosak, hasonlóan az 1998 és 2004 között kezelt betegekhez (BT-vel 128, illetve TERT-el 130 beteg). A két sugárkezelési forma már randomizált ún. CONSORT diagramja jól áttekinthető.

Ezt a korszakot követi a *GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group multicentrikus, randomizált vizsgálata* 2004 és 2009 között 7 európai ország 16 sugárterápiás központjával együttműködésben 1328 beteg került besorolásra, ami már igen nagy koordinálást is feltételez. Az ehhez „rendelt” CONSORT diagram szintén jól áttekinthető, a beteg csoportok klinikai/sebészeti/patológiai jellemzői teljesesek.

Az OOI Sugárterápiás Központjának újabb korszakát a gyorsított, részleges emlő besugárzás *háromdimenziós konformális (3D-KRT) és intenzitásmodulált-képvázelt (IG-IMRT) külső besugárzás* összehasonlító vizsgálata jelenti, mivel erre az időre tehető, hogy a technikai feltételeket is sikerült az Intézetben mindkét módszerre megteremteni.

Ezek birtokában kezdődhetett meg a két technika szekvenciális *fázis II* vizsgálata. Itt már a beteg csoportok jellemzői közötti szempont az ún. emlő kosárméret is jelezve, bizonyos nagyság és forma esetén melyik technikát részesítik előnybe. Nagyon szellemes, gyakorlatias.

A gyorsított, részleges emlőbesugárzás (APERT) HDR BT-vel 1996 és 1998 között 45 betegnél konformális, semi-3D brachyterápiás besugárzás tervezőrendszert használtak 100%-os izo-

dózis felszínre előírt dózis előbb 8 betegnél $7 \times 4,33$ Gy (összdózis: 30,3 Gy), míg a további 37 betegnél $7 \times 5,2$ Gy (összdózis: 36,4 Gy) volt, napi kétszeri frakcionálással úgy, hogy a két frakció között minimálisan 6 óra volt. A brachyterápiás terveket dózis/térfogat hisztogrammal és dózis/egyenetlenségi hányadossal ellenőrizték nem CT alapon, tüzelés utáni CT-t még nem végeztek, mivel akkor a tervezőrendszerük még nem volt alkalmas az „anatómia” alapú dóziseloszlás és térfogat számítására. Bizony ebben a korszakban a fizikus/klinikus fokozott együttműködése nagy szervezetséget feltételez! Ehhez a betegcsoporthoz retrospektív, illesztett kontrollos teljesemlő-besugárzással (+/- boost) kezelt beteget választottak, a besorolási feltételek azonosak voltak. Az összehasonlító értékelésben az onkológia eredmények mellett a kozmetikai eredményeket is minősítették, hangsúlyosan a radiogén mellékhatásokra, jelenleg a nemzetközileg elfogadott (RTOG/EORTC beosztás, Harvard-kritériumok) skálán. A statisztikai feldolgozásban az ún. elsődleges/másodlagos végpontok jól lettek meghatározva, a módszer alkalmas volt az objektív értékelésre.

A tanulmány/klinikai munka talán legérdekesebb további fejezete az OOI randomizált vizsgálata. 1998 és 2004 között az APERT karon a HDR-BT mellett (88 beteg) egyedül 50 Gy elektron mezővel kezelt betegek is beválogatásra kerültek ((40 beteg), illetve teljes emlő besugárzásban (TERT) részesült betegekkel (100 beteg) történt az összehasonlítás, megbízható statisztikai elemzéssel.

Az eddig végzett munka tulajdonképpen elismerését is jelentette a következő korszak.

2004 és 2009 között a GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group-ban a multicentrikus randomizált vizsgálatában APERT karon 633 betegnél történt HDR (n:511) vagy PDR (n:119)

BT, közel azonos feltételekkel (HDR BT dózis: 32 Gy, PDR dózis: 30,3 Gy). A céltérfogat meghatározása már posztimplantációs CT alapján történt! Ugyanakkor a TERT karon (551 beteg) egységesen fotonnal 50-50,4 Gy volt (ICRU 50 ajánlása) és elektron boost 10 Gy-vel.

A vizsgálat elsődleges végpontja az első emlőrák műtétje és APERT (szövetközi BT) utáni helyi daganatkiújulás %-ban nem magasabb („non-relevant non inferiority”), mint a TERT.

A vizsgálatot helyesen az ETT-TUKEB is elfogadta.

Az OOI klinikusainak/fizikusainak/patológusainak/informatikusainak további „invenciózus”

kutatása az APERT-ban a 3D-KRT és IG-IMRT szekvenciális fázis II vizsgálata 2006 és 2014 között, szintén ETT-TUKEB előzetes jóváhagyással. Mindkét technikában egységes szempontokat használtak, a CT alapú céltérfogat meghatározásra. A mellékelt ábrák igen

jól mutatják a két technika sajátosságait, illetve IG IMRT-vel végzett APERT esetén miként lehet a napi beállítási pontatlanságokat javítani! Az összdózis PTV-re számolva mindkét technikában 36,9 Gy volt, 9 frakcióban, alkalmanként 4,1 Gy-vel. A három éves eredményeket már közölték a Strahlentherapie und Onkologie rangos folyóiratban 2017 januárban, mely értelem szerint nem szerepelhet a hivatkozások között. 60 betegük átlag 39 hónapos utánkövetés alapján recidiva mentes, áttétmentes, korai sugaras károsodás G1-2 fokozatban 35%, illetve 38.8%, valamint késői sugaras károsodás G1 fokozatban 16.7% volt.

A tudományos értekezés „eszenciája” tulajdonképpen az **Eredmények** című fejezetben van összefoglalva. A fentiekben bemutatott kezelési/kutatási korszakokat igen jól áttekinthető ábrákon és táblázatokon mutatja be a Kolléga Úr. Előljáróban kiemelve, hogy a lokális recidiva vonatkozásban 15 éves utánkövetése van egyedüli BT vel 45 betegen, összehasonlítva 12 éves utánkövetéssel a TERT(+/- boost)-el kezelt betegekkel!

Ide vonatkozó kérdés: mivel magyarázza az OOI nem randomizált vizsgálatában

(45 beteg) relatíve magas, 8,9%-os tumor ágyon kívüli recidivát 11,1 év után, ami 12 év után már 9,3% volt? Talán a korai esetekben a HDR-BT célterülete volt „szűk”? Ugyanakkor már itt is mutatkoznak a kedvező eredmények, amennyiben a TERT beteg csoporttal (44+36 beteg) hasonlítjuk össze! A „teljes túlélés” és „mellőrák-specifikus túlélés” vonatkozásában a két kezelési forma között különbség nem volt.

Az OOI randomizált vizsgálatát a Szerző külön fejezetben tárgyalja az APERT (HDR-BT/elektron): 128 beteg/TERT: 130 beteg összehasonlításával. Itt már kedvezőbb eredményeket látunk a tumor ágyon kívüli recidivák vonatkozásában: 3.1% versus 1,5%. Ehhez tartozó további statisztikai mutató a két kezelési forma eredményeit illetően azonosak! **Kérdésem:** mi az oka ennek a különbségnek?

A kozmetikai eredmények, ezen belül a késői radiogén mellékhatások kezelése szerinti felmérése sok hasznos információt közvetít. Az APERT HDR BT technikával szembeni magyarországi/külföldi „ellen vélemény” okozott esetenként neuralgikus hangulatot, megosztotta a sugárterápiás szakmát is. Erre utal a Szerző is munkájában. A mellékelt 19. táblázat kedvező eredményekre utal. **Ide vonatkozó kérdésem:** a kozmetikai eredményeket értékelő skálát nem lenne célszerű beteg/orvos relációban is értékelni, növelve ezáltal az eredmény objektivitását?

A GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group multicentrikus, randomizált vizsgálatának

eredményei tovább javultak APERT karon 9/633 recidiva arány 1,4%-os.A két kar közötti különbség tovább csökkent,ezzel a non-inferioritás megerősítést nyert,hasonlóan a többi értékelési szempontban .A kozmetikai eredmények/késői radiogén mellékhatások vonatkozásában az APERT kedvezőbbnek tűnt,számomra igen érdekes módon! Talán a beteg be- választás is „körültekintőbb” volt és a HDR BT technika céltérfogatót már nagyobb számban „posztimplantációs CT alapján határozták meg .**Kérem a Kollega Úr válaszát is erre!**

Az OOI szekvenciális fázis II vizsgálata a 3D-KRT,IG-IMRT bizonyíthatja az újabb perspektívát,mivel a lokálrecidivák száma tovább csökkent és a korai/késői mellékhatások minimálisak,a kozmetikai eredmény kiváló,illetve jó.**Ide vonatkozó kérdésem:** a jelenlegi eredmények birtokában Polgár kollega Úr miként látja a HDR BT és 3D-KRT,illetve IG-IMRT indikációs körét a jövőben,ha mindhárom technika rendelkezésre áll? Esetleg osztja-e az én véleményemet: a három technikát tekinthetjük egy fejlődési folyamat „állomásainak” is?

A bíráló számára külön fontossággal bír az IG-IMRT technikában a PTV az azonos oldali emlő térfogatának „csak”18%-ának felelt meg,magyarázva az igen kevés sugaras károsodást is. Ugyanakkor a CTV/PTV-vel a lefedettség 99,9%-os,a technika adta előnyöket maximálisan tudták a klinikus/fizikus kollégák használni.

A munkában röviden említett „Gyorsított,részleges emlőbesugárzás európai betegszelekciós ajánlásai” alapján a kockázati besorolás alapján az APERT/TERT javallata egyértelmű!

Megbeszélés fejezetben a Szerző igen olvasmányos stílusban foglalja össze az APERT eltérő módszereit, mindenek előtt azokat,melyeket az OOI-ben maguk,illetve külföldi társ intézettel együttműködésben(Kiel) végeztek. Ennek keretében számol be az APERT más formájáról, az üregi BT-ről is(MammoSite és két további un.hibrid applikátor),részben saját tapasztalatuk és eredményeik alapján. Az APERT további technikáit is itt ismerteti,melyekről többek között eszköz hiány és költséges voltak miatt(intraoperatív radioterápia,protonterápia),hazánkban saját tapasztalatokkal/eredményekkel nem rendelkezünk,viszont számos országban igazolták ezek kedvező eredményeit.

A fejezetben levő összefoglaló táblázatokban az APERT technika mindhárom általuk is művelt formáját nemzetközi összehasonlításban mutatja be, feltüntetve a „betegbeválasztás feltételeit”, „lokális recidiva %-ot”, „betegek számát”, „vizsgálati időszakot” és ahol lehet a TERT-el elért eredményeket is feltünteti. A táblázatok jó áttekinthetők, a külföldi Intézetek a sugárterápiás disciplina rangos képviselői. Nyilván az APERT IG-IMRT formája tűnik minden szempontból a legideálisabb módszernek, mivel CTV/PTV kiterjesztett zónája itt csökkenthető 5mm-re, javítva a kozmetikai eredményeket is. Ugyanakkor az OOI saját anyagában 3D-KRT-ben is 5mm-es kiterjesztést használt. Ahogy a Szerző is említi, hosszabb után követés szükséges az IG-IMRT és 3D-KRT indikáció/eredményesség megítélésére!

A fejezet külön értéke a nemzetközi irányelvek ismertetése APERT indikációjához. Bizony ez alapján is megállapítható, nehéz az eredmény statisztikákat összehasonlítani (nem kellően homogének az egyes beteg csoportok).

Következtetések fejezetben a Szerző reális mértéktartással foglalja össze klinikai kutatásainak/eredményeinek tanulságait. Az APERT HDR(PDR) BT alacsony kockázatú emlő rákban alternatív módszer a TERT-nek. Egymást követő/egymásra épülő vizsgálatokkal igazolták, hogy az 3D-KRT és/vagy IG-IMRT viszont reális alternatívája a HDR(PDR) BT-nek és a TERT-nek. Tulajdonképpen egy fejlődési folyamatról is beszélhetünk, de az egyes módszerek részben változatlanul használatosak függően attól is, kinek milyen technikai/személyi háttere van. A munka külön érdeme, hogy saját eredményeit „ütköztették” a nemzetközi eredményekkel és tapasztalatokkal és meghatározták a gyorsított részleges emlőbesugárzás beteg beválasztás feltételeit és részesei voltak a GEC-ESTRO ajánlásnak is.

Utolsó kérdés: lokális recidiva posztoperatív reirradiációja HDR-BT-vel (saját közleményük)

A fentiek alapján az alábbi téziseket/megállapításokat fogadom el új tudományos eredményként:

1. Három egymást követő prospektív, klinikai vizsgálattal igazolták, hogy a szövetségi HDR (PDR) BT –vel történt APERT alternatívája a TERT-nek megfelelően válogatott korai emlőrákokban, szervmegtartó műtét után, mivel a helyi kiújulások száma nem emelkedik, nem

emelkednek a késői radiogén károsodások és a kozmetikai eredmények sem rosszabbak.

2. Magyarországon elsőként dolgozták ki az emlő CT alapú un.konformális besugárzás tervezését szövetközi BT-ban.

3.APERT céltérfogat meghatározására nemzetközi együttműködésben ajánlást fogalmaztak meg,a GEC-ESTRO számára.

4.Szekvenciális,fázis II klinikai vizsgálattal bevezették a gyakorlatba a 3D-KRT-t,majd később az IG-IMRT-át APERT-re. Igazolták,hogy a kezelésekkel elért eredmények azonosak(vagy jobbak),mint a szövetközi BT. Ajánlást adtak a besugárzás tervezésben használható dózis/térfogat paraméterekre és dóziskorlátokra.

5.Összehasonlító vizsgálataikkal igazolták ,hogy a 3D-KRT és az IG-IMRT alkalmazható alternatívája a TERT-nek, hasonlóan a szövetközi BT-hez a megfelelő technikai/személyzeti feltételek megléte esetén ,megfelelő beteg beválasztással.

6.Eredményeik alapján meghatározták az APERT beteg beválasztást, illetve a nemzetközi tapasztalatok birtokában kidolgozták az európai (GEC-ESTRO) ajánlást is. Mindezt elfogadták Magyarországon is konszenzuális alapon,melynek koordinátora,szerkesztője 2016-ban- Polgár Kollega Úr volt időt és energiát nem kímélve.

Külön dicséretes,hogy a fenti témában a Szerző munkatársaival nagyszámú közleményt írt rangos magyarországi és külföldi folyóiratokban és tartott nagyszámú előadást is.

Mindezeket figyelembe véve, a doktori művet nyilvános vitára alkalmasnak tartom.

Budapest,március 14.

Dr.Mayer Árpád

