

B í r á l a t

dr. Polgár Csaba

*„Gyorsított részleges emlőbesugárzás a korai emlőrák kezelésében
– A szövetközi brachyterápiától a képvezérelt, intenzitásmodulált
teleterápiáig”*

című doktori értekezéséről

Általános bírálat:

A doktori értekezés az emlőrákok posztoperatív sugárkezelésével foglalkozik, mely témaválasztás kiemelkedő a hazánkban és a fejlett országokban is legnagyobb incidenciájú rosszindulatú-, korai stádiumában potenciálisan meggyógyítható daganattípus miatt.

Az értekezés magyar nyelven íródott, 86 oldal terjedelmű, melyhez a tézisek alapjául szolgáló 24 publikáció és 7 könyvfejezet, valamint 131 irodalmi hivatkozás került csatolásra. A tanulmány könnyen értelmezhető, olvasmányos stílusú. Érdemi nyelvhelyességi hiba nem szerepel benne. Mindössze 1-2 betűelütés található a Megbeszélés fejezetben.

A tudományos dolgozat balra zárt igazítással szerkesztett, betűtípusa Times formátumú, az Irodalomjegyzékben a 28, 30, 38. sorszám eltérő betűtípusú. A hivatkozások többsége szögletes zárójelben [], míg az 5-6. fejezetben kerek zárójelben () került idézésre. A besugárzási technikákat reprezentáló 33 ábra képanyaga példás minőségű, feliratozásuk korrekt, bár helyenként részletesebb ábramagyarázat a módszerek különbségeinek értelmezését elősegítené. Az értekezés számottevő numerikus adatát 29 precízen kidolgozott táblázat teszi áttekinthetővé. A betegség kimenetelét mutató Kaplan-Meier görbék ábra-formátuma nem egységes, többségük sárga, más részük fehér háttérű, angol nyelvű feliratokkal megjelenített.

Az Irodalomjegyzékben a 26. hivatkozás címébe - minden bizonnyal szerkesztési hiba folytán - “27.Radiat” szótöredék ékelődött. Az automatikus számozás miatt a teljes jegyzék további sorszámozása 1-gyel elcsúszott, ezért az értekezésben idézett hivatkozások 27-től konzekvensen 1-gyel nagyobb sorszám alatt találhatóak. A számozás hibájától eltekintve a citációk forrásai hitelesek és megfelelően alkalmazottak.

A Szerző doktori értekezés témaköréből készült közleményeinek száma 24, közülük az első/utolsó szerzős publikációk száma 22, ebből 17 jelent meg nemzetközi folyóiratban. A közlemények listáját további 7 könyvfejezet teszi teljessé.

A tézisek alapjául szolgáló dolgozatok összesített **impakt faktora 95,825, független citációja 1030.**

Részletes bíráló:

Doktori értekezésében a Szerző az OOI Sugárterápiás Központjában, illetve nemzetközi (GEC-ESTRO) együttműködés keretében, a korai emlőrákos betegek gyorsított, részleges emlőbesugárzásával 1996 és 2014 között szerzett tapasztalatait és elért eredményeit foglalta össze.

A disszertáció nyolc tudományos fejezetre, további négy, a publikációk-, könyvfejezetek-, hivatkozások- és rövidítések jegyzékét tartalmazó fejezetre, valamint köszönetnyilvánításra tagolódik:

1. Az **Összefoglalás** fejezetben a doktori értekezés fő tartalmának rövid összegzése olvasható, a tézisek alapját képező, 4 prospektív tanulmány legfontosabb eredményeinek bemutatásával;
2. A **Bevezetés** fejezetben az emlőtumorok műtét utáni besugárzásának történeti áttekintése, annak technikai fejlődése került ismertetésre, a Jelölt által fokozatosan kialakított módszer lépéseinek beillesztésével a standard terápiás irányokba;
3. A fejezet a doktori értekezés **Célkitűzéseit** tartalmazza 5 pontba foglalva, melyek világosan megfogalmazott, konkrét tudományos kérdésfelvetések;

Az első 3 pontban egymásra épülő prospektív vizsgálatokra alapozva, a szövetségi HDR brachyterápiával végzett gyorsított, részleges emlőbesugárzás hatékonyságának és biztonságosságának tanulmányozása volt a cél. A módszer későbbi külső elektron besugárzással vagy PDR brachyterápiával történő kibővítésének értékelése, valamint az akkori egyedüli standard teljesemlő-besugárzással (TERT) való összehasonlítása került elemzésre a betegség-specifikus kimenetel, késői mellékhatások és kozmetikai eredmények függvényében. Fenti vizsgálati célok jól definiáltak

és körütekintően megtervezettek voltak. A negyedik pontban a Szerző a modern teleterápiával (3D-KRT, majd IG-IMRT) végzett akcelerált parciális emlő besugárzás (APERT) klinikai bevezetését tűzte ki célul, valamint annak hatékonysági-, mellékhatások és kozmetikai eredmények szempontjából történő analízisét. A nem invazív módszer valós értékének igazolása után, alkalmazásának elterjesztése kitűnő gondolat, hiszen a mai korszerű besugárzó készülékekkel felszerelt hazai és nemzetközi centrumokban is széles körben megvalósítható lehetőség. Az utolsó pontban az APERT kezelésre optimális beteg-paraméterek meghatározása, valamint európai ajánlás kidolgozása került célként definiálásra, mely szelekciós kritériumok előírása elengedhetetlen és egyben példamutató a betegek biztonságos gyógyítása céljából.

4. Részletes és gondos **Irodalmi áttekintést** végzett a Jelölt az 1970-es évektől kezdve mastectomia helyett fokozatosan bevezetett emlőmegtartó műtét és sugárkezelés kombinált alkalmazásáról. A szinopszisban logikusan felépítve tárgyalásra kerültek a parciális emlőbesugárzás patológiai, klinikai és sugárbiológiai alapjai a primer tumor méretének függvényében, közvetlen 1-2 cm-es környezetében található reziduális malignus sejtek előfordulásának arányában, mely a betegszelekció- és a besugárzási biztonsági zóna kialakításának alapjait jelenti. A Szerző megfelelő gondolatmenettel értékelte az invazív lobuláris és EIC+ daganatok kedvezőtlen tulajdonságait, valamint indokolta az emlőrákok és az emlő későn reagáló szöveteinek α/β -érték különbözőségével alátámasztott hypofrakcionálási séma választást. Korrekt módon kerültek interpretálásra az APERT 1980-as években publikált korai, sikertelennek tekinthető eredményei is. A fejezet adatai alapján elismerésre méltó, és tudományosan megalapozottnak tekinthető a Jelölt által vizsgált, megfelelően szelektált betegeknél alkalmazható újszerű besugárzási technika, annak céltérfogat meghatározása és a dózírozási séma választása.

5. **Betegek és módszerek** fejezet 3 alpontba tagolva ismerteti vizsgálatonként a Beteganyag, sebészi és patológiai módszerek; Sugárterápia, adjuváns szisztémás kezelések, betegkövetés és statisztikai elemzések; valamint az Európai betegszelekciós ajánlások módszereit.

Talán logikailag célszerűbb lett volna a beteganyag kritériumainak és a

különböző beavatkozások módszereinek kutatásonként, külön alfejezetekben történő tárgyalása, mely az egyes tanulmányok közötti változásokat, technikai fejlődést átláthatóbbá tette volna.

A három, egymásra épülő APERT BT technikát alkalmazó kutatásban fokozatosan történt a betegek beválogatási kritériumainak finomítása, pontosítása. Az első, nem randomizált tanulmányba a Szerző és munkatársai 1996 és 1998 között az akkori ismereteknek megfelelően, kellő körültekintéssel és biztonsággal vonta be a betegeket: egygócú (unifokális), ≤ 20 mm méretű, pN0, G1-2, pR0, klippjelöléssel, DCIS-, LCIS-, ILC-, EIC kizáró tényezők voltak, míg pN1mi megengedett volt. A további elemzésekben az érbetörés kizárása, majd a harmadik, GEC-ESTRO BCWG multicentrikus, nemzetközi kutatásba a ≥ 40 éves életkor szűkítés, a ≥ 2 mm ép sebési szél, valamint a nyirok- és vérér-betörés hiányának előírása került. A tumorméret megengedőbb volt ≤ 30 mm, a szövettani altípusban lobuláris emlőrák és alacsony vagy közepes kockázatú DCIS is beválogatható volt. A vizsgálat kezdeményezésében, kidolgozásában és megvalósításában a Jelöltnek meghatározó szerepe volt, ennek megfelelően az eredményéből született, magas impakt faktorú, rangos nemzetközi lapban megjelent közlemény utolsó szerzője. A betegszelekció legújabb szempontjai kerültek már alkalmazásra az OOI modern külső besugárzási technikákkal végzett fázis II tanulmányában, a DCIS, LCIS, pN+ esetek kizárásával.

Az emlő parciális besugárzásának módszere az első 3 elemzésben szövetségi HDR BT volt a tumorágyba implantált applikátorokkal. A céltérfogat definiálása mindig a tumorágyat jelölő klippek körüli 1-2 cm biztonsági zónával történt, mely céltérfogat biztonságosnak tekinthető a korai emlőtumorok körüli reziduális sejtek patológiai tulajdonságai alapján. Az összdózis HDR-BT esetén $7 \times 4,33$ – $5,2$ Gy vagy 8×4 Gy volt, napi két frakcióban, 4 nap alatt. A vizsgálatok standard karjain a teljesemlő radioterápia 42-52 Gy (± 10 -16 Gy boost) dózisban, konvencionális frakcionálással, történt. Elsődleges végpont az azonos oldali emlőben kialakuló recidíva gyakorisága volt. A betegkarakterisztika kiegyenlített volt a tanulmányok kezelési karjai között.

Az APERT kedvező brachyterápiás eredményeinek nyomán indulva vezette be Szerző a betegszelekciós kritériumok betartásával a nem invazív,

modern teleterápiás besugárzási technikák közül a 3DKRT, majd az IG-„step-and-shoot” IMRT módszerét az emlő parciális besugárzásába. A CTV a klippekkel jelölt tumorágy körüli 20 mm, mínusz mm-ben az ép sebészi szél méreteként került meghatározásra, további 5 mm-es CTV-PTV kiterjesztéssel a légzőmozgások és beállítási pontatlanság kiküszöbölésére, a betegkontúrhoz és mellkasfalhoz korrigálva. Megjegyzendő, hogy ez a típusú céltérfogat meghatározás kiváló multidiszciplináris együttműködést feltételez, szükségessé teszi a műtét során az eltávolított tumor pontos sebészi orientálását, a patológiai mintának a tér minden irányában történő, milliméter pontosságú feldolgozását és egyértelmű rögzítését. Az összdózis minden betegnél $9 \times 4,1$ Gy volt, 5 egymást követő napon, napi két frakcióban, mely igazán kényelmesnek mondható az 5-6 hetes hagyományos sugárkezeléssel szemben. A besugárzástervezés az előre meghatározott dózis-volumen követelmények alapján történt. Elsődleges végpont a késői radiogén mellékhatások gyakorisága, míg másodlagos a lokális recidívák aránya és a túlélési paraméterek voltak.

A Szerző az Európai Brachyterápiás Társaság (GEC-ESTRO) Emlőrák Munkacsoportjával közösen saját eredményei, és a PubMed adatbázisában végzett szisztematikus irodalomkutatásból szelektált 75 közlemény alapján dolgozta ki az APERT európai betegszelekciós ajánlásait.

6. A fejezetben az **Eredmények** ismertetése történik vizsgálatonkénti bontásban.

A három BT-s tanulmányban az elsődleges végpontként kitűzött azonos oldali emlőben kialakuló lokális recidíva arányban nem volt különbség az APERT és a TERT karok között, ahogyan a teljes-, emlőrák-specifikus- és daganatmentes túlélésben sem. Az OOI BT-s elemzéseiben a kiváló-jó kozmetikai arány kedvezőbb volt az APERT csoportban, mely eredmény a nemzetközi vizsgálat adataiban trendként mutatkozott. Fentiek alapján levonható következtetés, hogy a Jelölt által iniciált brachyterápiás módszer biztonsággal és kellő hatékonysággal alkalmazható modalitás az emlő részleges besugárzására.

A 3DKRT késői toxicitási adatainak értékelései még folyamatban vannak, de az ismertetett eredmények szerint az eddig kialakult súlyos késői mellékhatások előfordulása csekély, a lokális recidívamentesség és a teljes

túlélés aránya kiemelkedő, ahogyan a kiváló-jó kozmetikai eredmények is ígéretesek. Ez a megállapítás különösen igaz az IG-IMRT mellett eddig értékelhető eredményekre is.

Az értekezés kiemelkedő erőssége a gyorsított, részleges emlőbesugárzás európai betegszelekciós ajánlásainak kidolgozása (73. oldal), melyhez a Szerző által végzett fenti vizsgálatok eredményei meghatározó adatokat biztosítottak. A betegek paraméterei alapján alacsony, közepes és magas kockázatú csoportok kerültek definiálásra, közülük megfelelő tudományos bizonyítékkal, és ezáltal kellő biztonsággal alacsony kockázat esetén javasolt az APERT rutinszerű mindennapi bevezetése.

7. **Megbeszélés** fejezetben az ismertetett eredmények értékelése szerepel, egyedülálló tudományos igényességgel összefoglalt nemzetközi publikációk tükrében. A tanulmányok adatait a hasonló besugárzási technikák eltérő eredményeinek ismertetésével, megfelelő kritikával, az előnyök és hátrányok korrekt magyarázatával összegzi a Jelölt. A gondosan összeállított munkából levont konzekvenciák klinikailag relevánsak, előremutatóak és reálisak.

8. A **Következtetések** fejezet visszafogott, hiteles megállapításokat tartalmaz. Kijelenthető, hogy tényszerű tudományos alapokra épített, széles körűen megfontolt és körbejárt, nagyszámú beteg hosszútávú követéséből származó biztonságos eredményeket, és az évek alatt fejlődő, modern technikai lehetőségeket is felhasználó, jelentőségteljes módszer került kidolgozásra a Szerző által.

Példamutatónak vélem azt a kitartást, melyet a Jelölt csaknem 20 éven át mutatott a részleges emlőbesugárzás módszerének optimalizálása mellett, a kezdeti sikertelenségek, és éveken keresztül negatív megítélés ellenére.

A disszertáció figyelemre méltó értéke, hogy teljes körű ajánlást fogalmaz meg a korai, megfelelően szelektált emlőtumorok APERT kezelésére vonatkozóan, mely rutinszerűen beépíthetővé válhat a napi klinikai gyakorlatba.

Új eredmények, megállapítások felsorolása

1. Szerző Magyarországon elsők között kutatta és publikálta a korai, kedvező hisztológiai altípusú, megfelelően szelektált emlőtumorok esetén a posztoperatív részleges emlőbesugárzás HDR-BT módszerét
2. Egymásra épülő, három prospektív vizsgálattal igazolta, hogy a szövetségi HDR (vagy PDR) brachyterápiával végzett gyorsított, részleges emlőbesugárzás biztonságos és hatékony kezelési módszer a megfelelően válogatott, korai emlőrákos betegek posztoperatív sugárkezelésére
3. Kidolgozta hazánkban a CT-alapú, konformális besugárzástervezésen alapuló szövetségi emlő brachyterápia módszerét, mely mellett
 - a sugárkezelés időtartama 5-6 hétről 4-5 napra rövidül
 - azonos helyi daganatmentességet biztosít, mint a TERT
 - nem rontja a késői mellékhatások arányát és kozmetikai eredményeket
4. Nemzetközi együttműködésben kidolgozta az APERT céltérfogat-meghatározásra vonatkozó európai (GEC-ESTRO) ajánlásait
5. Meghatározta a gyorsított, részleges emlőbesugárzás beteg beválogatási feltételeit, valamint részt vett az erre vonatkozó európai (GEC-ESTRO) és hazai ajánlások kidolgozásában
6. Bevezette a klinikai gyakorlatba a 3DKRT és IG-IMRT technikával végzett gyorsított, részleges emlőbesugárzást a hatékonyság és biztonságosság biztató kezdeti eredményei alapján
7. Kidolgozta a részleges emlőbesugárzás 3D és IMRT besugárzástervezésben hazánkban is javasolt dózis-térfogat előírási paramétereit és dóziskorlátozásait

Kérdések:

- I. Mivel magyarázza azt a különbséget, mely az invazív lobuláris rákok és DCIS szövettani altípust tartalmazó specimenek megítélésében észlelhető a részleges emlő besugárzást elemző egyes klinikai vizsgálatok beválogatási kritériumaiban? Mi a véleménye az APERT alkalmazásáról invazív tumorba inkorporálódott DCIS komponens esetén, amennyiben az a tumor kiterjedését nem növeli?
- II. Milyen irodalmi adatokat ismer a pNmi státusszal rendelkező betegek APERT eredményeire vonatkozóan, mivel ajánlásában ez a betegcsoport közepes kockázatúként került besorolásra?
- III. A parciális emlőbesugárzás teleterápiával, különösen 3DKRT technikával, képvezérlés nélkül végzett eddig publikált eredményei ellentmondásosak az irodalomban. Ennek bevezetésekor a céltérfogat kijelölésére az eredeti tumornak megfelelő terület 2 cm biztonsági zónával köré további 5 mm-es CTV-PTV kiterjesztést alkalmazott. Véleménye szerint a konformális technika alkalmazása mellett mekkora biztonsági zóna alkalmazása optimális képvezérlés nélkül a kozmetikai és hatékonysági szempontokat is figyelembe véve?
- IV. A besugárzás során a napi beállítás pontossága centrumonként eltérő lehet. Amennyiben történtek mérések a szisztematikus és random hibákra vonatkozóan az IG-IMRT bevezetésekor, ez hogyan befolyásolta a biztonsági zóna kialakítását?
- V. Brachytherápia alkalmazásakor a tumorágy köré további PTV-CTV kiterjesztés nem szükséges. Az IG-IMRT technika esetén ez 5 mm-rel nagyobb volument tesz szükségessé, de invazív beavatkozás nélkül. Mindennapi gyakorlatában hogyan dönt APERT-re alkalmas betegnél a kétféle terápia lehetőség között?

A bírálói véleményt összesítve nyilatkozom, hogy a doktori értekezés hiteles adatokat tartalmaz és nyilvános vitára alkalmasnak tartom.

Szeged, 2017. május 1.

Dr. Maráz Anikó PhD