

Válasz

Prof. Dr. Horváth Örs Péter, MTA doktorának opponensi bírálatára

Hálásan köszönöm Prof. Dr. Horváth Örs Péter Klinika Igazgató Úrnak, hogy sokirányú egyéb elfoglaltsága mellett időt szakított MTA doktori munkám alapos áttekintésére és bírálatára.

Professzor Úr véleménye számomra azáltal is kivételes értékű, mivel maga is a szolid tumorok komplex ellátásában, mint daganat sebész, Magyarországon évtizedek óta meghatározó szereppel bír, jó ismeretekkel rendelkezik a sugárkezelés várható hatásáról, de kockázatáról is a klinikai gyakorlatban.

Professzor Úr helyesen hívja fel a figyelmem, szerencsésebb lett volna a dolgozatban is pontokba szedve feltüntetni célkitűzéseimet, hasonlóan a tézisekben írt formához.

A 11. oldalon a brachyterápia dózisteljesítménye alapján a fogalmazás talán nem egyértelmű (LDR, MDR, HDR, PDR), a manuális és afterloading forma nem ezt jelöli.

Korábban kezelt beteganyagunk kiértékelésében a ma elvárt alapokon nem tudtam eljárni, hiszen a korábbi esetekben a ma elfogadott staging vizsgálatok még Magyarországon nem álltak rendelkezésre,- és a stádiumbeosztás is időközben többször változott. Ezért szorítókoztam inkább a praeoperatív sugárkezelés esetén méhnyak rákokban a műtéti preparátum minősítésére, a klinikai és a rendelkezésre álló képi diagnosztika alapján a recidíva-, és metasztázis mentességre alapozni a kezelés hatékonyságát. Opponens Úr észrevétele helyes, a 30 évvel ezelőtti technikát nehéz összehasonlítani a maival, de sugárbiológiai alapon mégis többen megkísérlik az LDR, HDR brachyterápia összevetését több szempont szerint, például az ún. későn reagáló normál sejtregeneráció (repair) alapján. Erre utal többek között Orton 2001-ben megjelent publikációja (High dose rate brachytherapy may be radiobiologically superior to low-dose-rate due to slow repair of late-responding normal tissue cells. in Int J Radiation Oncology Biol Phys 2001.).

A 14. oldalon a HDR-AL brachyterápia technikai és sugárbiológiai előnyeit természetesen az LDR technikával hasonlítom össze, talán a bevezetőben is célszerű lett volna ezt feltüntetni. Én ahhoz a klinikusi generációhoz tartozom, aki igyekezett megfelelő elméleti

és klinikai gyakorlatot szerezni az LDR manuális brachyterápiában és olvasva az újabb HDR AL technika adta előnyöket, ennek meghonosításában Magyarországon is szerepet vállalni.

A teleterápia megfelelő technikával és besugárzás tervezési alapokon a target volumenre homogén dózist biztosít, ugyanakkor a brachyterápia alkalmas, bizonyos szűk céltérfogatban, közel ideális dóziseloszlás elérésére, illetve adott céltérfogatban dózis kiemelésre, és a meredek dózisesés miatt a környezet sugárterhelés alacsonyabb. Az új teleterápiás módszerekkel, mindenekelőtt az intenzitás modulált sugárkezeléssel, vagy sztereotaxiás sugársebészettel kis volumenre homogén dóziseloszlással a dóziskiemelés elérhető, így bizonyos lokalizációban a brachyterápia indikáció köre valószínűleg szűkül. A brachyterápiában tehát a dózishomogenitás és konformalitás nehezebben teljesíthető. Ugyanakkor újabb sugárbiológiai kutatások már arra hívják fel a figyelmet, hogy a szolid tumorok rosszul oxigenizált nekrotikus formájában elképzelhető, hogy nem homogén dóziseloszlással lehet megfelelő terápiás választ elérni. Ez egyben felveti a brachyterápia indikációs körének bővülését is.

Opponens Úr véleményével egyetértve a 16. oldalon talán didaktikai okoknál fogva nem „A témaválasztás oka” című fejezetben lett volna célszerű a külső hallójárat daganatainak LDR és HDR brachyterápiájáról írni. Kevés számú betegünk részesülhetett ebben a kezelésben, így nem szándékoztam külön fejezetben tárgyalni.

A 17. oldalon méhtest adenokarcinomás betegeink kobalt gömbkezelésével eredményeink hatásos sugárkezelésre utalnak, - ahogy Opponens Úr is megjegyzi, sajnos az akkori praeoperatív stádiumbeosztás nem volt megbízható. Ezzel együtt köszönöm Horváth Örs Professzor Úr elismerését.

Opponens Úr a 166 belgyógyászati inoperábilis méhtest rákos betegszámot magasnak találja, „a műtetre való alkalmatlanság annak idején nagyon szigorúan lehetett megállapítva”. Nehéz lenne ezt vitatni, a betegek inoperabilitását annak idején nem szándékoztunk felülbírálni, manapság talán már másképp tennénk.

Opponens úr kérdésére válaszolva, a neoadjuváns kezelés után korai stádiumú méhnyakrák praeoperatív üregi HDR-AL brachyterápiáját követően két héttel tartottuk optimálisnak a műtétet, mivel a kezelés elsődleges célja a tumor devitalizációja és/vagy a tumormentesség elérése volt, és kevésbé a tumor megkisebbitése. Ezen kívül a korai sugárreakció kialakulását megelőzően -a dózisokat is figyelembe véve-, választottuk meg a műtét idejét. A klinikumban erre példát az ún. svéd modell szolgál, nevezetesen a rektum tumorok praeoperatív high dose short time megavoltterápiája (5x5 Gy, öt egymást követő napon). Ezt rövid időn belül (maximum 48 óra) követi a műtét, még a korai sugárreakció föllépte előtt, csökkentve így a

műtét komplikációját. Sugárbiológiailag sok hasonlóságot látok az általunk is használt 2x5,5 Gy HDR-AL brachyterápia és az 5x5 Gy megavoltterápia között, illetve a műtéti időpontok megválasztása között.

Opponens Úr véleménye ugyanakkor abból a szempontból megfontolandó, hogy a korai sugárreakció lezajlását követően, a sugárkezelés után 4-6 héttel elvégzett műtét esetleg jobb patológiai válaszhoz vezethet.

Opponens Úr kritikusan megemlíti, hogy LDR manuális technikával végzett praeoperatív brachyterápia után jelentős százalékban használtunk posztoperatív kezelést is, kórszövettani teljes remisszió esetén, holott az új megállapítások között írjuk, hogy ebben az esetben utókezelésre már nincs szükség. Manapság a HDR-AL technikával- a korábbi protokollal ellentétben- éppen a sugárkárosodások elkerülése céljából, negatív szövettan esetén posztoperatív sugárkezelést ritkán végzünk.

Opponens Úr észrevételezi, hogy a 23, 24, 25, valamint a 26. oldalon nem jól követhetők az alfejezetek beosztásai, amely a pontos megértést akadályozza. Az alacsony betegszám nem kellően magyarázza, hogy posztoperatív kezelés elhagyása, illetve használata esetén miért azonos az onkológiai eredményesség. Elképzelhető, hogy magasabb betegszám mellett nyilvánvalóbbá válna, hogy maradék daganat esetén a posztoperatív sugárkezelés szükséges, amit Opponens Úr is megjegyez. Elgondoztató észrevétel, hogy nem kellő terápiás válasz esetén ugyanazt a sugárkezelést célszerű-e a műtét után folytatni. Valószínűleg hasonló irradiációt célszerű végezni, de a prognosztikai tényezők figyelembe vételével, és esetenként szinkron kemoterápiás kezeléssel kiegészítve, ahogy azt ma már végezzük is.

A 26. oldalona műtét típusára vonatkozóan az Opponens Úr kérdésére válaszolva a terápiás ajánlások FIGO IB, IIA méhnyakrák esetén radikális műtétet részesítik előnyben. Saját beteganyagunk analízise a recidíva szempontjából ennek fontosságát nem támasztja alá kellően. Az ETT-TUKEB engedélyes prospektív, randomizált vizsgálat előzetes eredményeiről a Magyar Sugárterápiás Társaság IX. Kongresszusán (Pécs, 2009.05.21-23.) számoltak be, megállapítva, hogy 2x8 Gy preoperatív üregi HDR- AL kezelés után 37,5 %-ban volt patológiai tumorentesség. A lokális recidíva átlag 14 hónap utánkövetés után a preoperatív brachyterápia esetén 4,2%, nélküle 6,9 % volt. A jelenleg is folyó vizsgálatban több magyarországi intézet vesz részt. Dolgozatomban a dozírozásunk 2x5,5 Gy HDR-AL brachyterápia volt, így a két eredményesség ezzel az intervallum analízissel nem vethető össze.

A 28. oldalon a vastag betűs kiemelés Atlan és munkatársainak 2002-ben megjelent közleményére vonatkozik, a posztoperatív sugárkezelés magasabb számú sugaras károsodással társult. A mi véleményünk szerint a preoperatív forma onkológiailag hatásosabb kezelés.

Köszönöm Opponens Úr elismerését az LDR-HDR brachyterápia ún. dóziskonverzióját illetően.

Preoperatív LDR és HDR brachyterápia hatásának legfontosabb prognosztikai jele a műtéti preparátum szövettana, melyhez sajnálatos módon szignifikancia számítás nem történt. Ugyanakkor a posztoperatív kezelés szükségessége eldönthető, annak ellenére, hogy a saját anyagunk a lokális recidívát illetően nem szignifikáns.

Posztoperatív egyedüli kemoterápiát intézetünkben nem végzünk, ugyanakkor magas kockázatú méhnyakrák esetén műtetet követően szinkron radiokemoterápiát indokoltnak tartunk. Erre vonatkozóan saját közleményünkben a korai eredményekről már beszámolhattunk, fókuszálva a hematológiai és gasztrointesztinális toxicitásra is (Strahlentherapie und Onkologie 2009.). Nehéz annak eldöntése, hogy a nem megfelelő hemodinamika (műtetet követő lokális hypoxia), nem jár-e a sugaras károsodások fokozódásával. Ugyanakkor a sugárkezelést többek között azért kombinálják cisplatinnal, mert az a hipoxiás maradékdaganat esetén is hatásos lehet.

A 33. oldalon a primer (definitív) HDR-AL brachyterápia/megavoltterápia ..fejezetben a 7. ábra és a szövegben olvasottak sajnálatosan ellentmondásban vannak egymással, ami figyelmetlenségből eredő elírás következménye. A helyes adatokat az ábra tartalmazza: II. stádiumban nagyobb számban végeztünk folyamatos sugárkezelést, mint III. stádiumban. Ennek megfelelő az öt éves túlélés is.

A dolgozat többszöri átszerkesztéséből adódóan az előzőekhez hasonló hiba van a 8. ábrával kapcsolatosan is, ahol szintén az ábrán látható adatok a mérvadóak. Ugyanakkor a 9. ábra már helyesen mutatja, hogy II. stádiumú méhnyak daganatos betegek esetén a folyamatos kezelés jobb eredményekhez vezet, mint a megszakításos forma, ahol viszont egyébként is nagyobb számban voltak III. stádiumú méhnyakrákos egyének.

A parametrium érintettség esetén egyoldali/kétoldali infiltráció 38 %-os illetve 28%-os komplett remisszióhoz vezet, ahogy a 10. ábrán is jól látható. Ehhez kapcsolt szöveges kiegészítő helytelen, ahogy Opponens Úr is észrevételezi.

A mellékhatásokra vonatkozóan az ábra összefoglalóan fájdalomként tünteti fel az egyes hólyag-, és rektum szövődményeket (a folyóirat szerkesztőjének kérésére), amelyet emiatt szövegesen magyarázunk.

A többi eredményt és megállapítást illetően Opponens Úr méltató szavai (sugaras mellékhatások alacsony száma, összekezelési idő/eredményesség összefüggése, frakciódózis helyes megválasztása) további bátorítást adnak a kezelés jelen formájának folytatására.

Azokban a reménytelen szituációkban, amikor a kismedencei és mellkasfali tumoros recidívák ellátása még heroikus (csonkító) műtéttel sem vezetnek jó eredményhez, a perioperatív brachyterápia hozzájárulhat az eredményesség javulásához. Sajnos az utóbbi időben, erre a kezelésre indokolt esetben sem tudunk megfelelő kapacitást biztosítani!

A dolgozat 73. oldalán, Vicini és munkatársainak 2004-es közleményére hivatkozva sajnálatos módon kimaradt a nem szó, így helyesen a mondat a következő: „Megállapították, hogy 10 mm-en belül 81 %-ban, míg 15 mm-es belül a betegek 91 %-ában **nem** igazolható tumorterjedés. Köszönöm Opponens úr szíves észrevételét.

Emlődaganatok parciális műtétjét követő Co⁶⁰ MDR brachyterápia után a lokális recidívák magas száma meglátásunk szerint az alábbiak lehetnek:

1: a műtéti specimen patológiai feldolgozásából eredő hiányosságok: a vizsgált betegeknél 27 különböző sebészeti osztályon történtek a műtétek, amely alapján az alacsony/magas kockázatú esetek aránya utólag nem határozható meg.

2: A különböző sebészeti osztályok eltérő típusú emlőmegtartó műtéteket végeztek, a nem kellő számú axillaris nyirokcsomó-eltávolítás nem tette lehetővé a korrekt stádiumbeosztást, s a sebészi szélt sem vizsgálták szisztematikusan.

3. Meg kell említeni néhány besugárzás tervezési és -kivitelezési problémát is: a sugárforrásokat egy síkban helyeztük be (ami nem elégséges), nem számoltunk dózisz-volumen hisztogramokat, sem dózis-homogenitási indexet, ami manapság elvárható.

A VII. alfejezetben Opponens Úr helyesen nehezményezi, hogy végbél középső és alsó harmadban korai stádiumú karcinomákhoz soroljuk a Dukes B1 kiterjedést is. Jobb lett volna TNM besorolás ebben az esetben, mert így elkerülhető lett volna a Dukes B1 stádium helytelen használata, ami pT2N0M0-nak felel meg, vagyis a tumoros infiltráció a muscularis propriát is érinti. Ilyen esetben az ablasztikus lokális kimetszés kérdéses, illetve kockázatos, ahogy Opponens Úr fogalmaz „egészen professzionális sebész és ritka indikációban végezheti ezt a műtétet”.

A betegbeválasztás feltételei között a lokális excisió tumormentességéhez zárójelben az R1 kategória is szerepel hibásan. Köszönöm a korrekciót.

Még egyszer köszönöm Dr. Horváth Örs Péter Professzor Úr igen alapos opponensi munkáját, melyből egyfelől igen sokat tanultam, másfelől ezek javításával munkám egészének értéke is emelkedett.

Budapest, 20011.01.13.

Dr. Mayer Árpád