

Válasz

Prof. Dr. Köteles György, MTA doktorának opponensi bírálatára

Köszönöm Köteles György professzor úr, az MTA doktorának opponensi munkáját, aki mindenekelőtt, mint nemzetközileg is ismert sugárbiológus értékelte doktori munkám. Professzor úr opponensi véleményében érzékelteti azt az igyekezetet, amivel klinikusként kíséreltem meg a sugárfizikai dózisokat biológiai dózisok relációjában minősíteni és ez alapján, valamint a besugárzott volumen alapján magyarázatot adni a szolid tumorok sugárkezelésére adott válaszra és a sugárkárosodásra. Professzor úr értékelte azt a felismerésem, hogy a brachyterápiával (mindenekelőtt a magas dózisteljesítményű formával) elérhető klinikai eredmények mögött a célterület helyes megválasztása és a BED értékben is kifejezhető dózis jelentős tényező annak ellenére, hogy a klinikai gyakorlatban túlnyomórészt a fizikai dózisokat használjuk. Nyilván nem csupán ezen két tényező a fontos a brachyterápiával elérhető hatásnak, hasonlóan a sugárkezelés egyéb formáihoz. Ezek között megkülönböztetett jelentőséggel bír a szolid tumorok prediktív tényezői, melyet a terapiás döntésben már figyelembe veszünk, de hasonlóan fontos a sugár indukálta apoptózis molekuláris folyamata és annak esetleges befolyásolása is. Ez utóbbiakról, mint klinikus csak elméleti ismeretekkel rendelkezem, így doktori munkában értelemszerűen ezzel nem is foglalkozhattam.

Opponens úr megjegyzéseire és kérdéseire szabad legyen az általa megválasztott sorrendben reflektálnom és válaszolni:

- A térfogat határok feltüntetésével jobb lett volna a sugárterápia hatására kialakult szöveti károsodások minősítése, melyet szövettani metszetekkel is lehetett volna demonstrálni. Doktori munkámban feldolgozott LDR, majd később HDR technika szöveti károsodásait mindenekelőtt a klinikum alapján tudtuk minősíteni, egyedül az emlőrákok egyedüli MDR brachyterápiával előidézett sugaras károsodást értékeltük szövettani metszetekben is bizonyos esetekben. A munka folytatásához feltétlenül ajánlható Opponens Úr

javaslata, ezen belül is a determinisztikus hatások véleményezése a térfogat határok figyelembevételével és szövettani igazolással.

- 13. ábrán palliatív céllal alkalmazott perinealis intersticiális HDR-AL brachyterápia dózisprofilján a dóziseloszlási értékek sajnos nehezen láthatók, a 17. ill. 19. képen a CORT technika az ún. 6 Gy referencia dózis profilját mutatja. Sajnos egyik ábra sem alkalmas a dózis gradiens megállapítására gross tumor, clinical target és tervezett térfogat volumenére vonatkozóan. Opponens Úr jogosan hiányolja a részletesebb képeket.
- Alacsony aktivitású brachyterápia hosszú és magas S fázisú (esetenként nekrotikus és grade I. differenciáltságú) szolid tumorokban valószínűleg hatékonyabb kezelés, de ennek evidencia szintű előfeltétele a sejtciklus analízis akár impulzcitofotometriával. Korábbiakban más választás hiányában a brachyterápiát az LDR és MDR technika jelentette intézetünkben, sajnos a HDR-AL technika bevezetését követően mindenekelőtt sugárhigiénés okokból az LDR és MDR technikát már nem folytattuk. Magas technikai és szakmai színvonalon dolgozó sugárterápiás klinikákon az LDR brachyterápiát gyakran PDR (pulsed dose rate) brachyterápiával helyettesítik, mely a 90-es évek eleje óta került át a sugárterápiás gyakorlatba. Természetesen nem elhanyagolható szempont az LDR és PDR technika okozta beteg kényelmetlenség (hosszabb kezelési idő) és a kezelés közben az applikátor elmozdulásának lehetősége is. Opponens Úr említette „hagyomány” mögött tehát sugárbiológiai meggondolás van, a skandináv és francia, valamint tengeren túli (Egyesült Államok) Klinikákon az LDR brachyterápia változatlanul meg van. LDR és HDR összehasonlító randomizált vizsgálatok eredményeit mindenekelőtt a méhnyak és nyelvrákok kezelésében ismerünk (pl. Inoue és mtsai Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996, és Patel és mtsai Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994.). A kérdés változatlanul nem lezárt, nyilván mindenekelőtt a sugárbiológiai meggondolások és a klinikai gyakorlat helyes ötvözete alapján dönthető el milyen daganat illetve sejttypusban hasznosabb az LDR/vagy a HDR technika, illetve melyik kezelési mód áll rendelkezésre.
- A klinikai target térfogat (CTV) és a tervezett target térfogat (PTV) között ideális esetben közel azonos a dózisgradiens csökkenése (sajnos brachyterápiában nehéz a CTV-n belül is homogén dóziseloszlást

biztosítani). A HDR-AL brachyterápiát a méhnyak rákok kezelésében részben ezért lehet magasabb frakciódózisokkal végezni, mert CT alapon tervezve (rectum/vesica/hypogastrica területe), vagy fix geometriára optimalizálva (Meredith-Tod féle klasszikus A és B pont) a CTV és PTV dózisgrádiense közel azonos, melyet félvezető detektorokkal ún. in vivo dozimetriával is lehet ellenőrizni. Ugyanakkor a két céltérfogat közötti dózisgrádiens különbsége részben a kezelés céljától is függ, - kuratív vagy palliatív kezelésről, netalán reirradiációról van -e szó. Bizonyos esetekben észszerű kompromisszumok szükségesek milyen brachyterápiás CTV-hez rendelt PTV-t fogadunk el, mérlegelve az ebből eredő sugárkárosodás lehetőségét.

- Köteles Professor Úr opponensi véleményében a megkezdett klinikai kutatásom perspektíváját is megjelöli, amennyiben szövettanilag is célszerű lenne bemutatni a CTV-n belüli homogenitást, inhomogenitást. Külön köszönöm ez irányú megjegyzését, valószínűleg a preoperatív brachyterápiában (méhnyak, méhtest) ennek reális lehetősége meg van, célszerű lenne erre módszert is kidolgozni!
- Munkámban 3. és 4. képen a dóziseloszlás MR alapon tervezett HDR-AL brachyterápiára ún. referencia dóziséra vonatkozik, mely Schoepffel és mtsainak (Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992) munkája, ezt szövegesen is fel kellett volna tüntetnem. Különböző szervlokizációkban Pötter ajánlását ismerjük, aki „Modern Imaging és Brachytherapy” témában első, illetve második választásként jelöli meg a szervlokizációtól függő képi diagnosztikát (CT, MR, mammográfia, angiográfia stb.) és erről összefoglaló referátum, többek között a The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy 2002-es kiadványában jelent meg.
- Lokálisan előrehaladott méhnyak rákok folyamatos vagy megszakításos sugárkezelésében a végbél illetve húgyhólyag sugárkárosodást összefoglalóan „pain” a fájdalom megjelöléssel tüntettem fel a folyóirat szerkesztőjének korrekciójára. Nem ártott volna ezt az ábrát másképpen szövegezni, illetve magyarul írni!
- 12. ábrához tartozó szöveg helytelenül vékonybél károsodást említ, természetesen végbél károsodásról van szó.

- Emlőrákok tumorterjedésének jelenleg evidencia szintű diagnosztikai eszköze az ún. „örszem nyirokcsomó” meghatározás. Jó technikával műtét közben közel 100%-os pontossággal határozható meg az esetleges regionális nyirokcsomó érintettsége és ebből eredően dönthető el az axilláris blockdisszekció szükségessége.

Lokorégionálisan előrehaladott és/vagy magas kockázatú operált méhnyak rákok kezelésében az egyidejű vagy szinkron radio-kemoterápiát Magyarországon tudomásom szerint elsőként mi kezdtük alkalmazni. A radio-kemoterápia alap sémájában a sugárterápiás célterület nagysága megegyezik az egyedüli perkután sugárkezelés célterületével, hasonlóan az összdózishoz és frakciódózishoz, ezáltal teljesülhet a két terápiás modalitás additív illetve szinergista hatása. Munkatársaimmal magyarországi (Orvosi Hetilap 2007) és impaktfaktoros (Strahlentherapie und Onkologie 2009) folyóiratokban számoltunk be korai eredményeinkről, kiemelve a haematológiai és gasztrointesztinális mellékhatások valószínűségét, javaslatot téve a cisplatin dózisának csökkentésére. Doktori munkámban ez a prospektív, de nem randomizált vizsgálat eredményeiről még nem számolhattam be. Ugyanakkor büszkeséggel tölt el, hogy fázis I és retrospektív vizsgálatokról a közlemények hasonlóan igazolják az eredetileg ajánlott 40 mg/m^2 testfelület cisplatin dózisa mellett várható akut haematológiai és gasztrointesztinális komplikációkat, dózisredukció indokoltságát.

Tehát szinkron radiokemoterápiában a CTV hasonló mint a sima perkután sugárterápiában.

Köteles Professor Úr opponensi véleményében sugárbiológiai megfontolások alapján foglalja össze munkám új eredményeit, melyből sokat tanultam. Érdekes volt számomra, hogy a különböző szervlokalizációkban vizsgált térfogat illetve sugárbiológiai analízis számára milyen egységes képből jelent meg, előre vetítve a korszerű sejtszintű sugárbiológia kutatás eredményét is. A közvetlenül besugárzást nem kapott sejtek „sugársérülése” a szomszédos valóban sugársérült sejtekből szabadgyökök illetve citokinek közvetítésével eredeztethető.

Opponens Úr részletes opponensi véleményében a munkám értékeit dicsérő sorait köszönöm, hasonlóan köszönöm segítő bírálatát, amivel a munkámban levő hiányosságokra hívta fel figyelmem. Jó érzés volt a klinikus számára a sugárbiológiai megközelítés és annak bizonyága, hogy a korábbi nagyhírű elődök empirikus klinikusi szemléletét részben folytatva

megállapításaim kiállták a klinikai sugárbiológia kontrollját is. Külön köszönet, amiért értekezésemet alkalmasnak találta, hogy nyilvános vitára kerüljön és ennek sikeres megvédése esetén javasolja az MTA doktori cím odaítélését.

Budapest, 2011. január 17.

Dr. Mayer Árpád