

Opponensi vélemény

Dr. Mayer Árpád „Dózis és volumenspecifikáció jelentősége a brachyterápia eltérő technikáiban” (saját eredményeink a méhnyak, végbél, emlőrák brachyterápiájában)

A dolgozat 112 oldalon íródott. A bevezetésben leírja a brachyterápia múltját és formáit, megismertet az alapfogalmakkal és elsősorban a sugárbiológiai szempontokra koncentrál. Az opponens sugárbiológiai szempontból nehezen tudja értékelni a munkát, hozzáértés hiányában, elsősorban az onkológiai kérdések kritikájával és az eredmények értékelésével foglalkoznék.

A dolgozat rövidített összefoglalójában van öt pontban meghatározott célkitűzés és erre az öt pontra válaszol tulajdonképpen az új eredmények meghatározásában. A nagy dolgozatban a célkitűzések nincsenek így pontokba szedve, meghatározva.

Formai kifogás kevés merülhet föl, az ábrák szépek, több ábrán angol szöveg olvasható, ami talán kritizálható. A formai és tartalmi kifogásokat és értékeket az egyes fejezetek tárgyalásakor adnám meg.

A 11. oldalon írja, hogy dózisteljesítménye alapján a brachyterápián belül négy formát lehet megkülönböztetni, ami alacsony, közepes és magas dózist jelent, ezen kívül a manuális és after loading forma megkülönböztetés már - megítélésem szerint – nem a dózis teljesítmény alapján történt.

A jelölt hatalmas beteganyagot kezelt pályafutása során. Ennek előnye nyilvánvalóan a nagy beteganyagban rejlik, ugyanakkor hátránya, hogy a 30 évvel ezelőtti technikákat az utolsó évtized technikáival már nagyon nehéz összehasonlítani, mivel olyan jelentős fejlődés történt az onkológiai diagnosztikában és terápiában. Emiatt az életművet bemutató onkológiai témájú dolgozatok gyakran nehezen értékelhetők és bonyolult kritizálni is azokat, mert a staging vizsgálatok feladatai és lehetőségei egész mások voltak 30 évvel ezelőtt, mint ma.

A 14. oldalon a HDR-AL-brachyterápia technikai és sugárbiológiai előnyeit sorolja föl, de azt nem emeli ki, hogy mivel szemben vannak előnyei, és a felsorolásból az derül ki, hogy az a.)-tól e.)-ig történő felsorolásban csupán a brachyterápia jellemzőit írja le. Ugyanakkor többször hangoztatja, hogy a teleterápia homogén dózist ad target volumenre, míg a brachyterápia távolsággal változik, és

előnyének írja le, hogy optimális esetben hasonló dózis eloszlást lehet elérni. Tehát azt nem mondja ki, hogy a brachyterápia jobb, mint a teleterápia.

A 16. oldalon „A témaválasztás oka” című fejezetben a témaválasztás előzményeit írja le, amelyből kiderül, hogy a munkahelye nagy hagyományokkal rendelkezik a sugárkezelés különböző formáiban. Jelentős elődöktől tanulhatott és ezt a munkát magas színvonalon folytatta. Ebben a fejezetben írja le a hallójárat daganatainak kezelését is, amelyet ma is alkalmaznak, tulajdonképpen nem biztos, hogy ez a technikai leírás és eredmények bemutatása ebbe a fejezetbe illik a legjobban.

Három daganattípus brachyterápiájával foglalkozik: a méhnyak-rák, az emlőrák és a korai rectum rák kezelésével. Emellett említést tesz az előrehaladott stádiumú méhnyak-rák és a kismencedei, valamint mellkasfali recidivák kezelésével elért eredmények értékeléséről is.

Az előzmények megbeszélésekor a 17. oldalon írja, hogy méhtest adenocarcinómában manuális brachyterápia hatásosságát vizsgálták és 29 betegből 22 esetben tudta a patológiai daganatmentességet igazolni, ami határos sugárkezelésre utal, annak ellenére, hogy beteganyagukat nem tudták stádiumok szerint osztályozni. Ezek szerint a brachyterápiát mintegy neoadjuváns célból alkalmazták, ennek pedig előfeltétele a praeoperatív staging. Nyilván a '80-as években erre nem lehetett biztonságos módszert alkalmazni, de ez elfogadhatatlan mai szemmel nézve, bár az eredmények kitűnőek.

A méhnyak-rákos beteganyag ismertetésében azt írja, hogy 166 beteg volt belgyógyászatiilag alkalmatlan műtetre, melyek közül 48,1 % öt éven túl élt. Számomra ez a nagy betegszám és a hosszú túlélés alapján a műtetre való alkalmatlanság annak idején nagyon szigorúan lehetett megállapítva.

A harmadik fejezet a praeoperatív üregi HDRAL-brachyterápia korai stádiumú méhnyak-rák kezelésében.

Neoadjuváns kezelés után két héttel már műtétet végeznek. Más daganatok neoadjuváns kezelése után a sugárral történő előkezelés és a műtét között legalább 5-6 hét telik el, mert az a tapasztalat, hogy a sugárkezelés nyomán kialakuló daganatos sejtelhalás ebben az időpontban a legkifejezettebb, tehát ez a legideálisabb műtéti időpont. Miért van ez másképpen méhnyak-rák esetén? Nem lett

volna nagyobb patológiai válasz, ha a műtétet nem két hét múlva, hanem négy-hat hét múlva végezték volna el?

Korai méhnyak-rák esetén a praeoperatív kezelés után elvégezték a műtétet és annak ellenére, hogy a kórszövettani vizsgálat teljes remissiót igazolt, mégis az esetek jelentős százalékában LDR manuális technikával postoperatív kezelés is alkalmaztak. Ugyanakkor az új megállapítások között az szerepel, hogy patológiailag igazolt teljes remissio esetén utókezelésre nincs szükség. Nyilván ezek az adatok támasztották alá, mégpedig adjuváns utókezeléssel 1 %-os volt a recidiva és 3 % ha a beteg nem kapott utókezelést, nyilván a két csoport között ez a különbség nem szignifikáns.

A dolgozat egészében általában jól átlátható beosztásokat alkalmaz, kivétel a III. fejezet, ahol a 23. oldalon alkalmaz a.), b.) beosztást a negatív és pozitív szövettan esetén alkalmazott protokollra és a 26. oldalon az a.)-tól e.)-ig beosztást és további 1-es, 2-es pont alapján a 24-25. oldalon a BED-érték kiszámításra bemutatott képlet bemutatásával.

A posztoperatív kezelés elhagyása szempontjából nem tűnik meggyőzőnek a bemutatott adatsor, miszerint 37 beteg nem kapott sugárkezelést és egy recidívát észleltek, 14 beteg kapott sugárkezelést és ebben a beteganyagban is egy recidíva és disszemináció lépett fel. Teljesen egyértelmű, hogy ha daganat maradt vissza neoadjuváns kezelés után, akkor utókezelésre is szükség van, az eredményei ezt jól alátámasztják és azt is, hogy nem volt lényeges különbség abban, hogy megavolt terápia és brachyterápia vagy csak brachyterápia egyedül volt az utókezelés.

Itt azonban jogosan merül fel az a kérdés, hogy ha az előkezelés után daganat marad vissza, akkor érdemes-e ugyanazt a terápiát folytatni. Tehát a kérdés az, hogy neoadjuváns kezelés után – amennyiben az eltávolított méhből végzett szövettani vizsgálat nem mutat remissziót, akkor van-e értelme ugyanazzal a módszerrel utókezelést végezni? Itt emelném ki azt, hogy a korábban a '80-as években végzett vizsgálatoknál még nem volt kötelező az, ami ma már rutin, hogy a neoadjuváns kezelés eredményét, a remisszió fokát le kell írni, és a remisszió fokától függően lehet a prognózist felállítani, ill. az utókezelést megtervezni. A dolgozat későbbi részében emlőrákos betegeknél már a remisszió fokáról és beosztásáról a dolgozat már tesz említést.

A 26. oldalon a műtét típusa és a recidíva összefüggését taglalja. 46 betegnél történt Wertheim-műtét, ami a radikális műtétet jelenti, és öt recidíva volt, ami 11 %,

és 107 betegnél, ahol csak egyszerű méheltávolítás történt, ott 12 recidíva, ami szintén 11 %, azaz a két műtéti típus között recidíva szempontjából nem volt különbség, tehát az a megállapítás, hogy a műtéti radikalitás fontos, ezzel az adatsorral nincs alátámasztva.

A kezelt betegcsoportban elért 89 %-os öt éven túli daganatmentesség nemzetközi szinten is kitűnő eredménynek számít.

A 27. oldalon írja, hogy „megállapították, hogy a cervix daganatok kezelésében magas evidencia, hogy operált, magas kockázatú és nem operált méhnyak-rákban az egyidejű radiochemoterápia a betegségmentes, lokális recidíva mentes túlélést javítja. Más daganatok esetén is ez az elv ma már evidencia szintű. Itt írja, hogy további bizonyítéknak tűnik a jelenleg is folyó ETT-TUKEB engedélyes prospektív randomizált multicentrikus vizsgálat, azonban ennek az eredményéről a dolgozat nem tájékoztat.

A 28. oldalon vastag betűs kiemeléssel, feltehetően irodalmi megállapítást citál, hogy „az onkológiai eredményességben tehát az időbeliségnek (praeoperatív vagy posztoperatív) nem volt szerepe, ugyanakkor a posztoperatív forma nagyobb számú sugaras károsodással társult.” Ezt a megállapítást a beteganyaga nem támasztotta alá, mert a közölt anyag alapján a preoperatív hatásosabb, mint a posztoperatív.

Az üregi brachyterápia célját kitűnően határozza meg és onkológiai terápiától a felsorolt négy pontnál többet nem is várhatunk el, ezt követendő a jelölt onkológiai hitvallásának is lehet ezt tekinteni, azaz a daganatmentesség elérése, sugaras károsodások csökkentése, legalább a tumor megkisebbitése és lokális kontroll javítása és a túlélés növelése.

Nagyon fontos megállapításokat tett az újabb nagy dózisu brachyterápia és a régebbi kis dózisu LDR manuális brachyterápia között. A műtéti preparátum szövettani vizsgálata alapján igazolta, hogy a kétféle módszer biológiai hatását egy szorzóval lehet konvertálni. Értéke ennek a konverciónak az, hogy ennek a dózisértéknek a megállapítására nagy gyakorlata és intuícója alapján jött rá és ezeket a változtatásokat, vagy ennek az értéknek a megállapítást az irodalom és a klinikum később igazolta.

A neoadjuváns kezelés korai érájában sikerült igazolni, hogy a preoperatív brachyterápia eredményessége az egyik legfontosabb prognosztikus tényező a korai méhnyak-rák kezelésében. Az LDR után 37 %-ban, a HDR után 41 %-ban volt

szövettanilag negatív patológiai lelet, sajnálatos módon szignifikancia-számítás nem történt. A két csoport összehasonlításában a követési időnek a szövettani negativitás szempontjából nincs jelentősége, csak a recidíva arány szempontjából fontos a követési idő.

Ellentétes véleményt fogalmaz meg a dolgozat két különböző oldalán a posztoperatív kemoterápiával kapcsolatban az újabb vizsgálatok a posztoperatív kemoterápiát támogatják, míg a korábbiak nem. Ez az ellentmondás a dolgozat két különböző helyén így megjelenik.

A preoperatív HDR-AL-brachyterápiával elért kitűnő eredmények alapján, valamint a nagyon kevés mellékhatás birtokában indokoltnak tartja az eddig alkalmazott dózis emelését, amelyet egy prospektív randomizált vizsgálattal vizsgál jelenleg.

Sugárterápia hatását vizsgálták a lokálisan előrehaladott méhnyak-rák terápiájában. A lokális kontrollt és a sugárkárosodást vizsgálták. Kétféle formában alkalmazták a kezelést: folyamatos és megszakításos formában.

A 7. ábra tartalma és a szövegben található adatok között ellentmondások vannak, mert az írja, hogy az alacsonyabb stádiumú betegnél gyakrabban történt megszakításos forma, az ábrán viszont az látszik, hogy a folyamatos forma a több, és az előrehaladottabb stádiumú esetekben pedig, hogy a folyamatos forma volt gyakoribb, itt pedig a megszakításos forma van az ábrán, hogy több. A szövegben az áll, hogy a folyamatos sugárkezelést követően az ötéves túlélés 71 % volt, a megszakításosé 56 %. Ez a stádiumeloszlást figyelembe véve az ábrának megfelelő adatokkal korrelál, miszerint az alacsonyabb stádiumban több volt a folyamatos kezelés és magasabb stádiumban kevesebb, ezért logikusan egyébként is az várható, hogy az alacsonyabb stádiumú betegeknél lesz a túlélés hosszabb.

A 8. ábra tartalma és a szöveg között ismét ellentmondás látszik. A szövegben a folyamatos és a megszakításos forma túlélését tárgyalja, míg az ábrán egyértelműen az látszik, hogy a stádiumok szerint van különbség a túlélésben, miszerint a II. stádiumban jobb a túlélés a III. stádiumnál. A statisztikai differenciát hiányolom ezen a nagyon fontos ábrán.

A 9. ábra mutatja aztán a két kezelési forma közti különbséget és jelentős különbség látszik a folyamatos kezelés javára. A statisztikai értékelés itt is hiányzik. Ugyanakkor meg kell emelni, hogy előrehaladott stádiumú méhnyak-rák egyedüli

sugárkezelésével a 60-70 %-os öt éven túli túlélést biztosítottak, ami határozottan jó eredménynek számít.

„A sugárkezelés eredményességét vizsgálva a parametrium érintettség függvényében” alfejezetben már a remisszió foka is szerepel, ami nagyon fontos jelzője a sugárkezelés minőségének.

Újabb ellentmondás tapasztalható „A sugárkezelés eredményessége a parametrium érintettség függvényében” c. alfejezetben. A 10. ábrán látszik, hogy az egyoldali érintettség mellett lényegesen magasabb százalékban van komplett remisszió, mint kétoldali érintettség mellett. Az adatok szerint 38, ill. 28 %, ami ez megfelel a várakozásnak, ugyanakkor a megbeszélésben azt írja, hogy a parametriumok tumoros érintettsége alapján az eredményesség látszólag ellentmondásos, mivel a kétoldali parametrium érintettség esetén rosszabb eredmény volna várható, de saját beteganyagunk alapján éppen ennek ellenkezője igazolódott. Vagyis a parametrium infiltráció mértéke a primer sugárkezelés esetén nem számít önálló prognosztikai tényezőnek. Ez ellentmond az adatoknak és ellentmond az irodalomnak is.

A hólyag és végbél szövődeményeket vizsgálva az ábrákon csak a fájdalom volt feltüntetve szövődeményként, ugyanakkor másutt le vannak írva azok az ismert hólyag- és rectum szövődemények, mint gyakori vizelési és székelési inger, vérzés, inkontinencia, stb.

Kiemelendőnek tartom ugyanakkor, hogy nagyon kevés hosszú távú hólyag- és végbél szövődeményei voltak és vékonybél károsodás, praktikusán elhanyagolható. Ez különösen jelentős egyéb onkológiai munkacsoportok szövődeményrátaival történt összehasonlítás függvényében.

Fontos megállapítása, hogy a HDR-kezelések és az LDR-kezelések ekvivalensnek tekinthetők, akár a túlélést, akár a lokális kontrollt vagy a kezelés mellékhatásait vizsgáljuk.

Az összekezelési idő és az eredményesség szempontjából az irodalommal megegyezően azt találta, hogy a folyamatos kezelés eredményei jobbak a megszakításos formánál, bár már mindkét kezelést különböző stádiumú betegeken végezték, az mindenképpen a folyamatos kezelés mellett szól, hogy az 35 napig tart, míg a megszakításos kezelés 56 napig, ami feltehetően költségek és a beteg szempontjából egyaránt fontos tényező lehet.

Ugyanakkor fontos, hogy a rövid kezelés mellett az akut mellékhatások gyakorisága emelkedik, ezért azt javasolja, hogy a frakció dózis 6 Gy fölé ne emelkedjen, mert akkor a késői sugárkárosodások, amelyek között irreverzibilis is lehet, növekszik.

Brachyterápia a sugarasan vagy műtétilag előkezelt méhnyak-rák medencefali és emlőrák mellkasfali recidívájának kezelésében mindkét tumor esetén az életkilátások és az életminőség kifejezetten rossz, ezért minden olyan kezelési mód, amely ennek javítására szolgál, rendkívül dicséretes.

Munkacsoportjuk hazánkban úttörő munkát végzett ezen a területen és ha az eredmények csak élethosszabbítást és életminőség javítást okoztak, akkor is dicsérendő útkeresés. Kismedencei recidívát 8 esetben, mellkasfali recidívát három esetben kezeltek. Az ebből levonható konzekvenciák nyilvánvalóan méréskeltek, de az erőfeszítés és a módszer kidolgozás mindenképpen nagyon pozitívnak tekinthető.

Emlőrákban szervmegtartó műtetet követő megavolt terápiát kiegészítő HDR-AL-boost brachyterápia és egyedüli szövetségi MDR manuális brachyterápia hatásának értékelése volt.

1986 és 1990 között 111 beteget kezeltek partialis, azaz emlőmegtartó műtet után homogén megavolt terápia kiegészítésére HDR-AL-brachyterápiát alkalmaztak. Meghatározták a beteg beválasztás kritériumait és a kezelési protokollt. Értékelték a lokális státuszra vonatkozó eredményességet és a lokál recidívák kialakulásának paramétereit. Azt találták, hogy sem a tumor nagysága, sem menopauzális státusz lényegesen nem befolyásolja a recidíva előfordulási gyakoriságát. A szövettanból az invazív lobularis carcinoma és az invazív ductalis és lobularis carcinoma jelentősen fokozza, továbbá a lymphaticus terjedés az EIC-pozitivitás és az excízió szélének a szövetana játszik szerepet.

Megállapításai fontosak, alapos tanulmány és az eredményeik kitűnőek, mert teljes beteganyagra vonatkozóan 8,1 %-ban észleltek kiújulást.

Fontos, hogy késői mellékhatás - ami fibrosis és teleangiectasia - mindössze 7%-ban alakult ki, mert a brachyterápia ellenzőinek egyik legfontosabb érve a késői rossz kozmetikai eredmény. Ezt jó beteg kiválasztással, nyilván jó technikát alkalmazva ezek nemzetközi viszonylatban is kiváló eredményeknek tarthatók. A sebészi szél közelségében, ill. az ideális távolságban eltérések vannak az egyes munkacsoportok között. A 10 mm tartható vagy ennél nagyobb az elfogadhatónak,

amely már nem igényel reexcisiót. A reexcisio indikációban a legnagyobb probléma a DCIS jelenléte, amelyre a dolgozatban nem tér ki.

Rosszul idézi viszont Vicini és munkatársainak a közleményét, miszerint azt írja, hogy 10 mm-en belüli pozitívítás esetén 81 %-ban és 15 mm-en belül pedig 91 %-ban igazolható tumor terjedés. Már ez önmagában ellentmondás, hogy egy nagyobb távolság esetén hogy lehet nagyobb recidíva arány, és a közleményt elővéve kiderül, hogy ezek az értékek 5-10 mm között 24 %, 10-15 mm között 10 % és 15 mm felett 9 % a lokális kiújulás.

A Következő alfejezetben a Co 60 MDR brachyterápia eredményeit értékeli emlő megtartó műtét után. Beavatkozásokat 1987 és 1992 között végezték, 70 betegen. A tűket helyi érzéstelenítésben helyezték be, amely a betegek szempontjából nem igazán kedvelt módszer. A brachyterápiát követően átlagosan 12 év követés után vizsgálták után és a lokális recidívát 24 %-ban találtak. A betegcsoport 97 %-ának volt Grade II. vagy annál súlyosabb mellékhatása és 50 %-nál pedig Grade III vagy IV. sugár okozta sérülése. Ezek teleangiectasiák, localisalt fibrosisok és zsírnecrosisok voltak. A kozmetikai eredményt 50 %-ban ítélték rossznak. Ennek alapján a módszert az irodalommal összevetve nem tartják követendőnek és egyedül alkalmazva sok mellékhatással jár és nem kedvező a lokál recidíva arány sem.

Azt írja, hogy „Ha a módszert a jelenleg elfogadott indikációs körben alkalmaztuk volna, a lokál recidívák száma az 5%-ot vélhetően nem haladta volna meg, annak ellenére, hogy egy síkban történt a cobalt 60 aplikátorok szövetek közti elhelyezése”. Ez olyan feltételezés, amelyet nem lehet elfogadni, mert az emlőmegtartó műtétek eleve még 1989-90 körül is olyan indikációval történtek, melyek kizárták a T2-nél nagyobb tumort és a resectios vonal érintettsége nyilvánvalóan akkor is fontos szempont volt.

A VII. alfejezet „A HDRAL-brachyterápia és megavolt terápia végbél középső és alsó harmadi, korai stádiumú (Dukes B1) carcinomában”. Már a címben van egy súlyos hiba: ugyanis a korai carcinoma az Dukes A, a Dukes B1 azt jelenti, hogy a daganat már a teljes falat infiltrálja és ebben az esetben lokális kimetszés biztosan nem jön szóba, vagy pedig egészen professzionális sebész és ritka indikációban végezheti ezt a műtétet.

Feltételezésem szerint a Dukes B1 elírás és Dukes A1, ami az UICC klasszifikáció szerinti T1-nek felel meg.

1989 és 1992 között 20 betegnél végeztek ilyen kezelést. Meghatározták a betegbeválasztási protokollokat, amelyben megisméltik a Dukes B1-et, ami biztosan nem helyes és az sem helyes, hogy a lokális excisio széle tumormentes és zárójelben R0 és R1 van. Az R1 azt jelenti, hogy residuum szövettanilag kimutatható. Ha kétfelé kell osztani R kategória szerint a betegeket, akkor az R1-et az R2-vel kombinálják össze, nem az R0-lal.

20 betegből 4 betegnél Dukes 1-es stádiumban három betegnél alakult ki recidíva és kezeltek még Dukes B2 stádiumú beteget is, amelynél mindegyiknél recidíva alakult ki. A Dukes B azt jelenti, hogy még a falon is túlterjed a daganat, tehát ez biztosan nem alkalmas, csak palliatív kezelésre.

Összességében nagy beteganyagon végzett kezelések tapasztalatait írja le általában hosszú követési idővel, ami onkológiai munkánál külön értéknek számít. Az eredményei nemzetközi viszonylatban is jónak tarthatók és eredményeit jelentős nemzetközi szaklapokban publikálta. A jelölt a hazai onkológia jelentős alakja. Az értékek fontosabbak mint az opponensi véleményből kiszűrhető hiányosságok és ellentmondások, ezért a dolgozatot nyilvános vita kitézésére alkalmasnak tartom és az elfogadását javaslom.

Pécs, 2010. december 20.

Dr. Horváth Örs Péter
MTA Doktor, opponens