

OPPONENSI VÉLEMÉNY

Dr. Mayer Árpád „Dózis és volumen specifikáció jelentősége a brachyterápia eltérő technikáiban (saját eredményeink a méhnyak, végbél, emlőrák brachyterápiában)” című MTA doktori értekezéséről

Miként a cím is, az értekezés nagyívű pontos leírása a szerző több évtizedes onkoradiológiai kuratív tapasztalatainak. Az önmagában is imponáló beszámolóban két területen különösen kiemelkedik tudományos ambíciója és eredményei, nevezetesen új terápiás eljárások, kezelési protokollok, eszközök avantgarde bevezetésében, továbbá a terápiás tervezés és megvalósítás sugárbiológiai vonatkozásainak átgondolásában, megteremtésében, sokszor a korábbi eredmények retrospektív sugárbiológiai elemzésében. Az első releváns közlemények megjelenése, 1973 óta eltelt évtizedes idő során álltak elő az értekezésnek ezek a pillérei, amelyek nem támasztanak kétséget afelől, hogy a munka célkitűzése és megvalósítása észszerű, szükséges és eredményes volt.

A 112 oldalas értekezés felépítése, szerkezete világos, áttekinthető, magyarázatait és adatait 30 ábra és 9 táblázat szemlélteti és foglalja össze. Saját irodalma a 36 év során közölt 40 hazai és külföldi közlemény, összes impakt faktora 27,776, és 23 előadás. Saját gondolatmeneteit és eredményeit 120 idézett tudományos munka összességébe helyezte el és vitatta meg. Az értekezés kiállítása, sokszor túl tömör nyelvezete is megerősíti, hogy azt formailag is megfelelőnek tartsam.

Kritikai megjegyzéseimet és kérdéseimet az alábbiakban foglalom össze

- Jó lett volna, ha a jelölt a terápia során sérült ép szövetek károsodását, annak mértékét is jellemzi és összehasonlítja. Érdekes lett volna különösen a térfogat határok jellemzése szövettani képekkel. Ismerve ugyanis az elnyelt dózisok gradiensét a szövetekben, az is igazolhatná a terápiás eljárás előnyös voltát, de a nagy dózisok sugárbiológiáján belül hozzájárulhatna a determinisztikus hatások – szöveti károsodások – patológiai feltárásához, megértéséhez, jobb megismeréséhez is különböző jellegű szövetekben, szervekben.

- Mi a dózisiráta gradiense a gross tumor – clinical target és a tervezett térfogat volumene sorában? Sajnos a dóziseloszlási értékek az ábráiban nem, vagy csak nehezen láthatók (pl. 13. ábra, 17. és 19. kép)
- Mivel magyarázható –mint állítja, hogy a külföldi gyakorlatban az alacsony aktivitású brachyterápia még mindig alkalmazásban van, milyen sugárbiológiai, vagy klinikai eredményesség és „hagyomány” indokolja?
- A klinikai target térfogat (CTV) és a tervezett target térfogat (PTV) között mekkora lehet a dózisgrádiens csökkenése?
- Érdekesnek tartottam volna, ha a jelölt egy-egy szövettani képet is bemutat, hiszen ezekre hivatkozik, annak illusztrálására, hogy mennyire volt homogén, vagy inhomogén a CTV-n belül a besugárzás és annak eredményessége.
- A 3. és 4. képen a dóziseloszlást jelző vonalak milyen dózisgrádiensnek felelnek meg, ill. jelölnek?
- Az alkalmazott sugárkezelési forma –folyamatos, vagy megszakításos- következtében előfordult végbél, ill. húgyhólyag sugárkárosodásra csak a fájdalom alapján következtetett (11.ábra)?
- A 12.ábrához tartozó szöveg a vékonybél károsodásáról szól, az ábra aláírásában viszont végbél és hólyag károsodás szerepel.
- Bár nem tarozik az értekezés szorosán vett tartalmához, megkérdezem, hogy az emlőrákok tumorterjedése mértékére mennyire tartja alkalmazhatónak a radioizotópos nyirokcsomó vizsgálatokat. Úgyszintén kevés szó esik a kemoterápia és sugárterápia kombinatív protokolljairól, azaz ezek alkalmazása befolyásolhatja-e a CTV-t?

Az értekezés érdemeinek és új eredményeinek sugárbiológiai megfontolásokból az alábbiakat tekintem

- A nagyaktivitású „afterloading” terápiát (HDR-AL) 22 éve ő alkalmazta méhnyakrák, méhtest, majd emlőrákok kezelésében. Összehasonlította a kis és nagy dózisteljesítményű terápiát az onkológiai eredményesség és a sugaras mellékhatások értékelésével. Majd az indikációs területeket más lokalizációjú daganatok kezelésére is kiterjesztette.

- Bizonyította, hogy a HDR-AL terápia kisebb dózisokkal jobb klinikai eredményt hoz, mint a LDR. Sőt, a HDR-AL brachyterápiánál nem lépett fel késői sugárkárosodás sem.
- A sugárbiológiai szemlélet és fogalomrendszer alkalmazásával lehetőséget teremtett a korábbi és a továbbfejlesztett kezelések retrospektív összehasonlítására is.
- A biológiailag hatékony – azonos hatás – dózisok figyelembe vételével a különböző protokollok esetében kimutatta, hogy a végbél radiológiai károsodása kisebb dózissal csökkenthető volt, míg a tumorra kifejtett hatás azonos volt.
- Sok éves tapasztalat felsorolása az értekezés, amiben tükröződik a műhelyben állandóan fejlődő terápia és ennek protokollja. Ez lehetővé tette, hogy retrospektív összehasonlításokat is lehessen tenni a biológiailag/patológiailag effektív dózisok meghatározása alapján. Itt kell megjegyezni, hogy a sugárvédelem effektív dózisfogalma más, ugyanis azt a kockázat becslésére vezették be, azaz a szöveti érzékenység fogalmát és határozták meg a szöveti súlytényezők értékeit. Érdekes, hogy a hólyag és a rectum súlytényezői, az un. w_T értékek. 0,04, ill. 0,12, azaz a vastagbél alsó szakasza valóban sugárérzékenyebb még kis dózisokkal szemben is.
- Az onkoterápiában alkalmazott nagy dózisoknál a szöveti károsodások – korai vagy késői – mértéke a nagyobb dózisoknál lineáris-kvadratikus dózis-hatás összefüggés alapján nő, amire a jelölt is rámutatott, s ezzel a fogalommal is dolgozott. Kitént értekezéséből az is, hogy a térfogatszemplétű terápiatervezés az onkoterápiás határokon kívül rámutat a viszonylag nagydózisú károsodások patológiai kialakulásának mechanizmusára is. Így a baleseti sugársérülések mechanizmusának megismeréséhez is közelebb vihet. Ez persze egy más terület, de kétségtelen, hogy a radioterápiával foglalkozó orvosok járulhatnak hozzá leginkább e területek feltárásához, mélyebb megismeréséhez éppen a jelölt által is megvalósított dózis és volumen specifikáció figyelembe vételével.
- A térfogat szemlélet szükségyszerű fejlődésére utal az is, hogy a korszerű sejtszintű sugárbiológia már azzal is foglalkozik, hogy a közvetlenül sugárzást nem kapott sejtek „sugársérülése” a szomszédos, valóban sugársérült sejtekből kiáramló anyagoktól – szabad gyökök, citokinek – származhat. Így a besugárzási térfogat is nagyobb lesz. Ez a komplex mechanizmus magyarázhatja a jelölt érdekes észlelését is, miszerint a késői mellékhatások nem tekinthetők következményes késői mellékhatásoknak, kialakulásuk függetlennek tartható a korai reakciók megjelenésétől.

Összefoglalva

A jelölt széles módszertan és terápiás protokoll arzenállal, illetve variációkkal dolgozott több évtizeden át onkoterápiás területen. A terápiás válasz kutatását összekötötte a dózis és térfogat összefüggések feltárásával, sugárbiológiai fogalmakat alkalmazó szemlélettel. Tudományos kutatás tárgyává tette ezáltal a terápiás hatás és a korai, ill. késői mellékhatások kifejeződését, ill. megjelenését a terápiás hatás hatékonysága és a mellékhatások csökkentése érdekében. Tudományos eredményeit számos hazai és rangos nemzetközi fórumon publikálta. Mindezek alapján értekezésének nyilvános vitára bocsátását és annak sikeres megvédése esetén számára az MTA doktori cím odaítélését javaslom.

Budapest, 2011. január 10.

Prof. Dr. Köteles György
az MTA doktora