„Multiparametrikus MR vizsgálat prognosztikai és prediktív faktorokat meghatározó szerepe fej-nyaki tumoroknál, valamint a kismedence főbb daganat csoportjaiban”

Válasz Prof. Dr. Pávics Lászlónak, az MTA doktorának bírálatára

Dr. Gődény Mária

Országos Onkológiai Intézet,
Onkológiai Képalkotó és Invazív Diagnosztikai Központ

MTA doktora fokozat nyilvános vitája, 2017

Nagyon köszönöm Professzor Úrnak, hogy elvállalta a doktori értekezés bírálatát és a munka elemzésével igen értékes megállapításokkal egészítette ki a disszertáció témáit.

Opponens Úr bírálatára adott válaszaim

1./ Opponens Úr részletes bírálatából idézve: Célszerűbb lett volna, ha a szerző a disszertáció témájául szolgáló MR vizsgálatok és azok fizikai jelenségeinek, méréstechnikájának és a mért képi információk fiziológiai összefüggéseire szorítkozik, illetve azt viszont részletesen ismerteti. A korszerű UH, CT, PET/CT, ill. a disszertációban nem is szereplő egyéb új képalkotó módszerek messze túlmutatnak az ezen a helyen tárgyaltaknál.

VÁLASZ

A disszertáció megírásakor az általam tárgyalt daganatok képi diagnosztikájának komplexitására is szerettem volna utalni. A képalkotó módszerek alkalmazásának folyamatában az MR vizsgálat alkalmazása egyre biztosabb helyet kap, de nem nélkülözheti a többi vizsgáló módszer kiegészítő, megerősítő információit. Az MR vizsgálatok fizikai jelenségei közül azokat ismertettem részletesebben, melyek újabbak, és klinikai validálásuk napjainkban is zajlik.

2./ Opponens Úr részletes bírálatából idézve: „retroperitonealis nyirokcsomó metasztázis kimutatására a DW-MRI és az FDG-PET/CT pontossága egyaránt 87% és a CT-jé 72%” az idézett irodalomnak utánanézve az említett adat az ovarium daganatokra vonatkozik, általánosításra semmiképpen nem alkalmas.

VÁLASZ

Köszönöm Opponens Úr észrevételét, számomra sem megfelelő, ha egy általános megállapítást egy irodalmi hivatkozással (Michielsen 2014.) támasztanak alá. Mivel a disszertáció megírásakor az irodalomban sem a fej-nyaki daganatoknál, sem az általam tárgyalt kismedencei daganatoknál a teljes test DW-MRI és az FDG-PET/CT összehasonlítására nem találtam egyéb közleményt, a mondatot a következően kellett volna megfogalmaznom: retroperitonealis nyirokcsomó metasztázis kimutatására ovarium carcinománál a DW-MRI és az FDG-PET/CT pontossága egyaránt 87%, a CT-é 75% *(Michielsen K, et al, Whole-body MRI with diffusion-weighted sequence for staging of patients with suspected ovarian cancer: a clinical feasibility study in comparison to CT and FDG-PET/CT. Eur Radiol, 24:889–901, 2014).*

3./ Opponens Úr részletes bírálatából kiemelt gondolat: „A célkitűzések inkább életcélok, mint konkrét tudományos kérdés felvetések, persze mindez nem von le a későbbiekben ismertetett saját kutatások értékéből.

VÁLASZ

Nagyon köszönöm Opponens Úrnak, hogy bírálatában leírta ezt a mondatot.

Mindegyik kutatás alkalmával arra törekedtem, hogy annak folyamatában, a kutatás értékelésével szerzett ismereteket beillesszem a korszerű betegellátás vizsgálatai, értékelése közé, ezáltal a kutatások valóban életcéllá váltak a hosszú működésem folyamán.

4./ Opponens Urat idézve: „A fej-nyaki daganatok" fejezetben a szerző egy 2. fázisú randomizált vizsgálatról számol be, melyben az indukciós kemoterápia és a kemo-radioterápia hatékonyságát hasonlították össze. Ebben a fejezetben a szerző megállapítja, hogy a tumor stádium meghatározására és a terápia hatékonyságának megítélésére CT, vagy MRI szükséges. Vélhetően a vizsgálat sorozat a szigorú képalkotó vizsgálati protokoll szerint történt, melynek részleteit a szerző nem ismerteti. Kérdés, mi alapján jutott a szerző a CT vagy MRI vizsgálat szükségességének konklúziójára, holott nem az általa alkalmazott képalkotó módszerek hatékonyságát, hanem a különböző terápiás beavatkozások hatását vizsgálták éppen a referenciának tartott radiológiai módszerekkel.

VÁLASZ

Az Opponens Úr által idézett közlemény 2015-ben jelent meg, amikor a CT és MRI vizsgálatok statisztikai értékei ismertek voltak és a módszerek alkalmazását az nemzetközi (ESMO, NCCN) irányelvek is rögzítették. A radiológus a beteg sorsát meghatározó multidiszciplináris onco-team egyik meghatározó tagja, részt vesz a terápiás döntésben is, a komplex betegellátás részese. A képalkotói módszerek azáltal válnak a kutatások részévé, hogy a kutatás tárgyát képező klinikai probléma megoldásában részt vesznek. CT és MRI nélkül az említett kutatást nem lehetett volna elvégezni. A képalkotó pedig azáltal válik a kutatás részesévé, hogy a diagnosztikus és terápiás algoritmus minden fázisában a klinikai daganat státusnak megfelelő vizsgálati protokollt alkalmazza, elemzi, véleményt ad, mely alapvető információ a terápia meghatározásában, a beteg további sorsában. A CT és MRI vizsgálatok szükségessége konklúzióban is megfogalmazható, mivel nélkülük nem lett volna kutatás. A megfelelő képalkotó módszerek hatékonysága indirekt módon a terápiás beavatkozások hatékonyságában is benne foglaltatik.

5./ Opponens Urat idézve: Az „orrgarat daganatainak" CT és MRI vizsgálata kapcsán a szerző az elváltozások terjedésének sajátságait analizálja. Megállapítja, hogy az orrgarat daganatok kiterjedésének és terjedésének pontos meghatározásához CT és MRI vizsgálat szükséges. Felmerül a kérdés, hogy ez a megállapítás, mely természetszerűleg igaz, hogyan következik az elvégzett vizsgálatokból. Mi volt a referencia, amihez a képi vizsgáló módszerek által bemutatott eltéréseket viszonyították?

VÁLASZ

Az Opponens Úr által említett kutatás csaknem húsz évvel ezelőtt történt, más volt akkor a klinikai szemlélet és mások voltak a technikai lehetőségek. Radiológiai alapkutatásra Magyarországon alig volt lehetőség, hiányoztak a gépek, a vizsgálati kapacitás és a szemlélet sem hasonlítható össze a mostanival. A kutatás tárgyát képező vizsgálatok 1995-2002 között történtek, az akkori CT-kkel nem volt lehetőség jó minőségű multiplanáris képreformációra, hanem az axialis síkú rétegek mellett a beteg pozíciójának módosításával, újabb szkenneléssel lehetett a tumorterjedés szempontjából igen fontos coronalis síkú információt nyerni. Már voltak magas térerejű (1-1,5T) MR berendezések, nagy felbontású technikát már alkalmaztunk, de kevéssé volt használható a zsírelnyomásos technika, és nem volt diffúzió súlyozott mérés. Az

MR vizsgálat fej-nyaki alkalmazásának módjáról még nemzetközileg elismert szaktekintélyek is vitatkoztak. A koponyabázis alatti nyaki lágyrész-terek tumorterjedés szempontjából fontos szerepére - melyet a TNM beosztások is tartalmaznak - a fejlődő képalkotói módszerek utaltak. A vizsgálatok referenciájaként az anatómiai ismeretek, anatómiai atlaszok szolgáltak, valamint a klinikai kép. Az anatómiai képletek felismerése, a koponyabázis csont struktúrájának felmérése, a mély nyaki lágyrész terekben történő tumor terjedés CT és MRI-vel történő kimutathatósága volt a kutatás célja és eredménye, melynek fontossága a mai napig érvényes, bár közlemény megírásakor kezdetben a 4. majd 1998-tól az 5. TNM osztályozás volt érvényben, és jelenleg, 2017 január 1-től már a 8. TNM szerint értékelünk.

6./ Opponens Úrat idézve: "a sugárterápia hatékonyságának megítélésében a CT és MRI vizsgálatok szerepéről a saját kutatásai szerint nehéz nyilatkozni, hiszen ezeket a módszereket használta a terápiás követésre és annak eredményét a szerzők feltétel nélkül elfogadták.

VÁLASZ

Az Opponens Úr fent leírt mondata is egy korai (2003-ban megjelent) közleményre utal. A kutatásban részt vevő képalkotói vizsgálatok 1993-2000 között történtek. A radiológus a kutatásban a klinikus mellett társszerzőként szerepelt. Az irodalomból megismert, valamint a mindennapi gyakorlat növekvő tapasztalata alapján a rutin betegellátásban fejlesztett, a kutatás céljára adaptált mérések klinikai hasznának értékelése, klinikai validálása volt a radiológus kutatói feladata. Egy új technika megjelenésekor (pl. MR technika megjelenésével) kezdetben a módszer technikáját tanulmányoztuk az adott feladatra, és a mérések által nyújtott információkat a klinikai képpel vetettük össze.

Fontosnak tartom, hogy a radiológusok a terápia hatékonyságának megítélésében, a korrekt minőségű vizsgálatok elvégzésével részt vegyenek a kutatásban és bár közvetlenül nem a vizsgáló módszerek hatékonyságát kutatják, de a klinikai kép értékelésével a képalkotói módszerek értékelése is megtörténik.

(Abban az időben a magyar radiológusnak CT és MR képalkotói témában alapkutatásra nem, és alkalmazott kutatásra is alig volt lehetősége egyrészt a korszerű képalkotáshoz szükséges szakember hiány – nemcsak radiológus, hanem matematikus, fizikus, számítástechnikai szakember, főiskolát végzett radiográfus-, gép-, és kapacitáshiány -, valamint a finanszírozási nehézségek miatt.)

7./ Opponens Úr megjegyzése: A <u>pajzsmirigyel</u> foglalkozó összefoglalóban a 71. oldalon az izotópvizsgálat tekintetében az alkalmazott radiofarmakon megjelölése ismét hiányzik. A pajzsmirigy szcintigráfiát manapság zömmel 99 mTc pertechnetáttal végzik. A gócos elváltozások differenciál diagnosztikájára a környező állomány izotópfelvételéhez képest forró (azaz a környezeténél aktívabb), hideg (azaz a környezeténél kevésbé halmozó) és meleg (a környezetével megegyező) izotópfelvételű gócokat különböztetünk meg. A hideg göb nem azt jelenti, hogy az adott elváltozás, például differenciált pajzsmirigy karcinóma, nem dúsítja az izotópot, csupán azt, hogy a normálisan működő szövethez képest kevesebb follikuláris elemet tartalmaz. Ugyanezen az oldalon a PET/CT-re vonatkozó megállapítás is gondolom FDG-PET/CT lehet.
Az <u>örökletes pajzsmirigyrákban</u> végzett vizsgálatoknál az MIBG szcintigráfiára és az FDG-PET-re vonatkozó megállapítások miszerint „nem tudta kimutatni a pajzsmirigyen belül a medulláris karcinóma gócot" helyesen talán úgy hangzana, hogy az elváltozásban nem volt fokozott adrenerg aktivitás, valamint fokozott cukoranyagcsere a szcintigráfiás vizsgálat, illetve a FDG-PET szerint.

VÁLASZ

A pajzsmiriggyel foglalkozó kutatásokban képzettségemnek megfelelően, radiológus részfeladatot láttam el, UH, CT, MRI vizsgálatokat értékeltem. Az izotóp vizsgálatokat izotópos szakemberek analizálták. A disszertációban a 2003-ban megjelent közleményből a saját vizsgálataimra fókuszáltam és az izotóp módszereket, mivel azok nem az én vizsgálataim voltak, részleteiben nem ismertettem. Ebből adódik az a pontatlanság, melyre az Opponens Úr utal.
A megjegyzéseket köszönöm, a kritikát elfogadom.

8./ Opponens Urat idézve: "A <u>81. oldal</u>tól egy másik multicentrikus kettes fázisú klinikai vizsgálatról olvashatunk most <u>szájüregi laphámrákok</u> esetében. Az alkalmazott metodikát a szerző részletesen ismerteti. A megállapítások közül itt sem érthető, hogy miszerint a terápia hatékonyságát az MRI megbízhatóan követte, hiszen éppen az MRI módszert használták a tumortérfogat megítélésére, ami alapján a kezelés hatékonyságát véleményezték."

VÁLASZ

A szájüregi daganatok láthatók és jól tapinthatók voltak, tehát méretüket, térfogatukat, azok változását a klinikai vizsgálattal becsülni, követni lehetett. Az MRI megbízhatóságának megállapítása a klinikai kép mellett a daganat neoadjuvans terápia utáni kliniko-patológiai feldolgozásán alapult. A műtét a neoadjuvans lokális

immunbiológiai kezelés és a kontroll MRI vizsgálat után történt. Az MRI vizsgálatokat standard protokoll szerint végeztük - az interleukin kezelés előtt és után is. A terápiára adott választ egyrészt a tumor méret változásával analizáltuk, valamint a T2 súlyozott és STIR szekvencián látható jelintenzitás változással és a kontraszthalmozás intenzitásának alakulásával. A daganat nagyságát a legnagyobb átmérőjével adtuk meg, tehát RECIST 1.0 szerint értékeltünk.

9./ Opponens Urat idézve: „15-21 táblázat diagnosztikus algoritmusa azonban a nuclearis medicina eljárások tekintetében több helyen is vitatható. Az FDG-PET/CT kivételével a dolgozat egyébként sem tartalmaz erre vonatkozóan saját vizsgálati eredményeket, ezért ezeket nyugodtan el is hagyhatta volna".

VÁLASZ

A 15.-21. táblázatokban a fej-nyak daganatok különböző régióinak képalkotói algoritmusát szándékoztam összefoglalóan megjeleníteni. Komplexitásra törekedtem, úgy ítéltem meg, hogy nem hagyhatom ki a társszakma módszereinek megnevezését, de a részletekbe nem bocsátkoztam, nem is tehettem, mivel nem a szakmám.
Jelenleg én is úgy látom, hogy elhagyhattam volna a nuclearis medicina eljárásait.
Köszönöm a nuclearis medicina témakörében az Opponens Úr korrigálásait, az erre vonatkozó kiemelését, részletes megjegyzését.

10./ Opponens Úr kérdése a disszertáció <u>nőgyógyászati daganatokkal</u> foglalkozó fejezetéből: „A nemzetközi ajánlások szerint az FDG-PET/CT vizsgálat a nyirokcsomó metastasisok megítélésében meghaladja az MR teljesítő képességét. Ennek ellenére a dolgozatban szereplő kivizsgálási algoritmusban csak, mint szükség esetén végezhető kiegészítő eljárás szerepel, holott a vizsgálat eredménye alapján 10-15 %-ban változik a tervezett kezelés. A betegség kiújulása esetén 30-40 %-ban módosul az FDG-PET/CT alapján a kezelési algoritmus.

VÁLASZ

A disszertációt 2015-ben írtam végleges formában, a kutatások ennél korábban történtek, és MRI-vel, FDG-PET/CT-vel való összehasonlításra nem volt lehetőségünk. A szövegben (149. oldalon) egy prospektív, multicentrikus kutatásra történt utalás az FDG-PET/CT-re vonatkozóan *(Antonsen SL, et al, MRI, PET/CT and ultrasound in the preoperative staging of endometrial cancer – a multicenter prospective comparative study. Gynecol Oncol, 128:300–308, 2013)*

Magyarországon ebben az időben 4db PET/CT berendezés működött, és csak három volt OEP által finanszírozott, tehát a PET/CT elérhetősége lényegesen rosszabb volt, mint napjainkban, amikor az országban 9 db finanszírozott PET/CT berendezés működik. Az OECD (Organisation for Economic Cooperation and Development) országok 2016-os adataihoz viszonyítva, bár a magyar PET/CT ellátottság még mindig az átlag alatt van, de a helyzet jobb, mint az MR berendezésekkel. Egy millió lakosra számítva Magyarországon 6 MR és 0.9 PET/CT van, az OECD átlag 13 MR és 1.4 PET/CT. A dolgozatban szereplő kivizsgálási-algoritmus a korábbi, PET/CT-ben lényegesen szűkösebb viszonyokat tükrözi. Napjainkban a könnyebben kivitelezhető FDG-PET/CT a nyirokcsomó metasztázisok megítélésében, tumor szóródásának vizsgálatában, betegség kiújulásának gyanújakor előnyben részesül az MRI-vel szemben. Bár a teljes test MP-MRI diagnosztikus értéke hasonló az FDG-PET/CT-ével, de a kivitelezés nehézségei miatt hátrányban részesül az FDG-PET/CT-vel szemben. Lokális recidíva esetén a pontos lokális státus felmérésére, az operabilitás meghatározására MP-MRI az alkalmasabb módszer.

11./ Köszönöm Professzor Úr elismerését, dicséretét a következő fejezetekre:

A dinamikus kontraszthalmozó MR paraméterek, biomarkerek értékelése fej-nyaki lézióknál, kemoradioterápia után, 3 Tesla MR berendezéssel

Ismeretlen primer tumor (IPT) képalkotói diagnosztikája, összehasonlítva a 3T MP-MRI és az FDG-PET/CT eredményeivel

A fej-nyaki daganatoknál javasolt CT és MRI irányelvek összefoglalása

Nőgyógyászati daganatokkal foglalkozó fejezet

Anus tumorokkal foglalkozó fejezet

Nagyon köszönöm Professzor Úr építő kritikai észrevételeit !

Budapest, 2017. 03. 08. Dr. Gődény Mária