

Bírálat

Dr. Illés Árpád „Etiopatológiai, klinikai sajátosságok és a kezelések késői szövődményeinek vizsgálata Hodgkin lymphomában” című értekezéséről.

Az értekezés országos áttekintést ad egy viszonylag gyakori onko-haematológiai betegségről. Aktualitását és jelentőségét az adja, hogy epidemiológiai adatok, a betegség pathomechanizmusára, ill. a késői szövődmények jellegére és létrejöttére vonatkozó új adatok mellett javaslatokat fogalmaz meg a késői szövődmények megelőzésére, kezelésére, ami ennél a betegségnél, ahol jelentős a tartósan tünetmentes vagy gyógyult betegek száma, igen fontos.

Az értekezés terjedelme 145 oldal. Arányosan tagolva, az ilyenkor használatos klasszikus fejezetekben fejt ki mondanivalóját.

Az irodalmi hivatkozások száma 188, 44 % -a a múlt századból való, ami azzal magyarázható, hogy régebbi kezelési periódusok eredményeit is felhasználja munkájában. Ezt a saját irodalmi munkásság részletezése követi.

Stílusa olvasmányos, érthető, alig van elírás. Számomra csak néhány zavaró kifejezés található, mint pl. „női betegek” vagy „időintenzifikált” a dózisintenzitás növelése helyett. Rövidítésekként mindenhol a megszokott és általában használt, nemzetközi, angol kifejezések kezdőbetűi szerepelnek, s így zavaró köztük 1-2 magyar rövidítés (mint pl KT a CT helyett).

Szerepel néhány szövettani kép is, melyek minőségileg nem a legjobbak. Amennyiben külön oldalon, más papíron, a dolgozat végén, jobb nyomdatechnikával készültek volna, élvezhetőbbek lennének.

Feltehetően a fentiek rovására írható az is, hogy az oszlop-diagrammokon és túlélési görbéken a színezés nem különbözik kellőképpen, bár itt segít az, hogy a szín mellett egyéb jelek is segítenek a görbék azonosításában.

Az anyag feldolgozása, a betegek vizsgálata során használt módszerek és metodikák megfelelőek, modernek.

A célkitűzések, ill. az eredmények ismertetésének sorrendjében a következő, elsősorban klinikai vonatkozású megjegyzéseket fűzöm az értekezéshez:

Az EBV és HCV előfordulásának vizsgálata során azt találta, hogy utóbbi jóval gyakoribb a betegek közt, mint az átlag populációban. Ebből a HCV esetleges etiológiai szerepére gondol. Kérdés az, hogy mennyiben játszhat ebben szerepet a Hodgkin lymphomás betegek megváltozott immunrendszere, annál is inkább mert a vizsgálatok nem a diagnózis idején, hanem egy későbbi időpontban készültek.

A HGV előfordulásának vizsgálata azért kiemelendő, mert ilyen irányú vizsgálatokat eddig nem nagyon végeztek.

Jelentős, új megfigyeléseket tett a Hodgkin lymphomás betegek immunológiai vizsgálata során. Leglényegesebb megállapítása az, hogy a természetes és indukált regulatív T-sejtek aránya Hodgkin lymphomás betegekben CR után is emelkedett a perifériás vérben. Jellemzőnek tartja a CD3 +, CD25+bright sejtek számának emelkedését tartósan CR-ben lévő betegekben is. Nem foglal határozottan állást arra vonatkozóan, hogy ez a betegség kialakulása előtt már meglévő vagy a betegség által létrehozott eltérés lehet-e. Az, hogy hosszú tünetmentes periódus, gyógyulás után is megfigyelhető, ez inkább azt a lehetőséget támogatja, hogy a betegség előtt meglévő eltérésről lehet szó. Mi erről a szerző véleménye?

A mikrokörnyezet alkotóelemei közül az eozinofilek és masztociták számának prognosztikai értékét vizsgálta, de nem talált számottevő összefüggést, hasonlóan az autoimmun kórképek és a Hodgkin lymphoma vonatkozásában sem.

Fontos adatokat tartalmaz a nemzetközileg is jelentős nagyságú Hodgkin lymphomás beteganyag adatainak elemzése.

Az epidemiológiai országos adatok összegyűjtése, rendszerezése egyértelműen pozitív.

A beteganyag nagysága abból adódik, hogy jelentős számú saját beteg mellett országos intézet(ek) betegeinek adatait is feldolgozza, sőt néhány éves periódusban a Magyarországon diagnosztizált összes Hodgkin lymphoma is szerepel. Ilyen feldolgozás során óhatatlanul felmerül a kérdés, hogy a nagy intézetek adatainak az országos adatokkal való összevetése mennyiben zavaró, ugyanis egyes intézetek beteganyaga „sajátos módon” szelektált lehet. Összehasonlítva tehát, az országos és intézeti adatokat a következő állapítható meg (lehet zavaró): a stádium megoszlás megegyezik, a nemek gyakorisága ill. a NS szöveti típus százalékos aránya azonban különbözik. A cLP kórgörbéje is eltérőlefutást mutat a két csoportban (a jelölés is eltérő: cLR, ill. cLP, bár ennek nincs jelentősége).

A szövettani típus megoszlásáról azt állapítja meg, hogy a fejlődő országok közé tartozunk, ahol a leggyakoribb az NS típus. Véleményem szerint ez a folyamat még csak kialakulóban van. Az NS gyakorisága ugyan emelkedett az utóbbi periódusban (44%), azonban a fejlett országok 60-75 % gyakoriságától még messze van.

A diagnózis ideje valóban eltolódott a korábbi stádiumok felé.

Az NLPHL gyakoriságát saját anyagban vizsgálja 1995-2004. között (ha valóban 10 éves periódust tekintünk, akkor 2005. közti időszak), megjegyezvén, hogy 1995-ben írták le ezt az entitást. Ez valóban igaz, de nem jelenti azt, hogy

ez a típus korábban nem létezett. Az egész anyag szövettani értékelését jelentősen javította volna, ha a korábbi periódusban kezelt betegek szövettani anyagát újra tipizálják.

Fontos megerősítő adatokat közöl a kezelést befejező PET-CT prognosztikai jelentőségére vonatkozóan, amit a nagy betegszám és az igen hosszú követési idő nyomatékosít.

A kezelés mellékhatásainak vizsgálata az értekezés legfontosabb, legtöbb új adatot tartalmazó része.

A pajzsmirigy működés vizsgálata során megállapítja, hogy hypothyreosis gyakori mellékhatás, de nem csak RT után, mint azt többen leírták, hanem CT után is. Eredményei alapján feltételezi, hogy az RT direkt sejtkárosító hatása mellett a hypothyreosis kialakulásában a Hodgkin lymphomában kimutatott immunregulációs zavarnak is jelentős a szerepe.

A mellékpajzsmirigy károsodást eddig nem vizsgálták kezelt Hodgkin kóros betegekben. A szerző nem tudott kimutatni kezelés utáni működés zavart. Nem derül ki az értekezésből, hogy a mellékpajzsmirigy AT szűrést miért csak pajzsmirigy ellenes antitestekkel rendelkező betegeknél végezték el.

Részletesen foglalkozik a kezelés után kialakuló CVS eltérésekkel, ami indokolt, hisz a hosszan túlélő betegek lymphomán kívüli halálozásának jelentős részét ezek okozzák. Új, érzékeny, kettős izotóp vizsgálatot (DISA) elsőként használt, s ezzel a perfúzió csökkenését tudta kimutatni klinikailag viszonylag tünetmentes betegekben is. A kezelés óta eltelt hosszabb idő, a betegek növekvő életkora miatt azt is vizsgálták, hogy milyen gyakran fordultak elő kardiovaszkuláris szövődményekre hajlamosító egyéb rizikófaktorok. Ez önmagában hasznos, azonban igazán akkor látnánk ezek szerepét, ha azt is tudnánk, hogy a kardiális eltérésekkel rendelkező, kezelt betegek hány százalékában fordult elő 2 vagy 3 rizikófaktor egy időben. Ugyanez vonatkozik természetesen a carotis eltérésekkel rendelkező betegcsoportra is.

Elsőként mérték fel kezelt Hodgkin lymphomás betegek fogászati és szájsebészeti késői szövődményeit. Ezeknek szerepe jelentős a kezelés utáni életminőség meghatározásában.

A krónikus fáradtság, ill. az életminőség vizsgálata azért indokolt, mert - főleg az előbbire vonatkozóan - viszonylag kevés adattal rendelkezünk.

Most is meglepett az, hogy évtizedekkel a kezelés befejezése után még jelentős fáradtság, fizikai és szellemi teljesítmény csökkenés mutatható ki az egyébként gyógyultnak tekinthető betegekben. Az nem derül ki egyértelműen és csak

helyenként található utalás arra, hogy ezek gyakrabban jelentkeznek RT után. Az 1975-1994. között vizsgált betegcsoportban 33% csak RT-t kapott, 34.4%-uk pedig CMT-ben részesült. Az irradiáción átesett betegek száma meglehetősen magasnak tűnik.

Kérdés, hogy hasonló periódusban más, nemzetközi vagy hazai munkacsoport által kezelt betegcsoportban milyen volt az RT aránya?

Egy dologra nem kaptunk egyértelmű választ, ami azonban a kezelt betegek későbbi rehabilitációja, ill. társadalmi „vissza-illeszkedése” szempontjából igen fontos, hogy a krónikus fáradtság és ezzel kapcsolatos egyéb tényezők hogyan és milyen mértékben befolyásolják munkaképességüket.

Összefoglalva a figyelemre méltó új eredményeket:

- Országos epidemiológiai adatok és „helyzetkép” a Hodgkin lymphomáról
- Az átlag populációnál gyakoribb HCV fertőzöttség (etiológiai szerep ?), a HGV fertőzöttség gyakoriságát eddig kevesen vizsgálták.
- Új megállapítás a regulációs T-sejtek (CD3+, CD25+bright) emelkedése tartós CR-ben is.
- A hypothyreosis gyakoribb Hodgkin lymphoma kezelése után, mint az RT alapján várható, ami immunregulációs zavar következménye lehet.
- Elsőként vizsgálták a mellékpajzsmirigy károsodását hosszan túlélőkben
- A fogászati szövődmények jellegének és gyakoriságának felmérése.
- Új vizsgálóeljárást (DISA) alkalmaztak a kardiális károsodások kimutatására .
- Fontos adatok a krónikus fáradtság előfordulására, jelentőségére.

A doktori értekezés a szerző saját munkáinak hiteles adatain alapul, tudományos eredményeit elegendőnek tartom az MTA doktori cím megszerzéséhez és javaslom az értekezés nyilvános vitára bocsátását.

Dr. Varga Gyula PhD