

Válasz Dr. Demeter Judit, az MTA doktora, egyetemi tanár opponensi véleményére

Köszönöm Demeter Judit professzor asszonynak az MTA doktori értekezésem gondos áttanulmányozását, munkám eredményeinek kiemelését és azok elfogadását, elismerő szavait és végül azt, hogy munkámat nyilvános vitára és elfogadásra alkalmasnak tartotta.

Kérdéseire válaszaim sorrendben a következők:

Eredmények

11. Valvulopathiás vizsgálatunkban 124 Hodgkin lymphomás (HL) vett részt. Adataikat a vitium jelenléte, a kezelési forma aránya, és az alkalmazott sugárdózis átlaga szerint a következőkben foglalom össze.

<i>HL-es betegek (száma összesen)</i>	<i>Vitium van 48 beteg</i>	<i>Vitium nincsen 76 beteg</i>
<i>Mediastinális RT (19)</i>	12 beteg (63%) - 41,8Gy	7 beteg (37%) - 40,6Gy
<i>KT+mediastinális RT (72)</i>	28 beteg (39%) - 34,3Gy	44 beteg (61%) - 33,6Gy
<i>Egyéb (33)</i>	8 beteg (24%)	25 beteg (76%)

Valvulopathia legnagyobb arányban a csak mediastinális RT-ben részesülők között alakult ki, itt volt a legnagyobb a sugárdózis is, ezek a betegek még a korábbi időkben 40-44Gy összdózisban mantle kezelést kaptak. KT-t és mediastinális RT-t kapók között is jelentős volt (közel 40%) a valvulopathia kialakulása. Az RT átlagdózisa kisebb volt, mivel ebben a csoportban több olyan beteg volt, aki korai stádium miatt kevesebb ciklus KT-t és csökkentett dózisú, volumenű RT-t is kapott. Az RT indukálta szívkárosodások (nemcsak a valvulopathia) kialakulása összefügg az RT összdózisával, a dózis rátával, a besugárzott szív térfogatával, a kemoterápiával, a mediastinalis tumor kiterjedésével, az immunrendszer állapotával és Ruckdeschel és mtsai szerint további faktorokkal (gyorsult We, normális abszolút lymphocita szám, mediastinalis tumor tömeg, kiegészítő KT).(Medicine, Baltimore; 54: 245-59, 1975)

Arra vonatkozóan, hogy mekkora összdózis veszélyes már a szív károsodása szempontjából, ellentmondó adatok vannak. Egyes szerzők szerint 40 Gy, mások szerint, már 30 Gy az alsó határ, mely felett fokozott a cardiovascularis betegség rizikója. Biztos, hogy a nagyobb dózis nagyobb kockázattal jár, melyet az ún. „szokásos” cardiovascularis rizikófaktorok jelenléte is tovább fokozhat. Betegeinknél a valvulopathia kialakulásában a sugárdózis mellett számos tényezőnek lehet így még szerepe, felvethető pl. hogy a KT-és kezelések során adott steroid, vagy citosztatikumok a gyulladás/fibrózis mérséklésével csökkenthetik a valvulopathia kialakulását.

14. Gyógyult HL-es betegeknél a nem gyógyultakhoz képest a szignifikánsan kisebb QL2 értéknek a hosszabb túlélés miatt az egyre gyakrabban jelentkező késői kezelési szövődmények, és a növekvő életkorral együtt járó gyakoribb egyéb társbetegségek az okai, s

nem a HL. A definíció szerinti megfogalmazás lehet zavaró, hiszen gyógyultnak a legalább 10 éve betegség- és tünetmentes betegeket nevezzük, akinél ennyi idő még nem telt el az nem gyógyult, csak betegségmentes vagy éppen kezelés alatt áll. Konkrétan a gyógyult betegeink átlagéletkora a vizsgálat időpontjában 46,51 év volt, a nem gyógyultaké 41,57 év. A HL diagnosztizálásakor 30,2 év volt, a nem gyógyultaké 34,68 év, és az átlagos követési idő a gyógyultaknál 16,11 év, míg a másik csoportban csak 6,88 év volt.

Kérdések

1. A respiratórikus rendszer károsodásának vizsgálata már a gyógyult betegeink késői szövődményeinek felmérése során elkezdődött, bár akkor csak retrospektíven az addigi, követésük során elvégzett vizsgálatok eredményei alapján. Jelenleg mind gondozott, mind most kezelt betegeinknél folynak vizsgálataink – kérdőíves felmérés (rizikófaktorok, társbetegségek, a kezelés során alkalmazott gyógyszerek, tünetek-panaszok), mellkasi képalkotó (röntgen, CT), légzésfunkció, DLCO, és tüdőszcintigráfia. Ezek és egyéb kiegészítő vizsgálatok segítségével mind a korábbi kezelési formák késői szövődményeit (főleg RT és bleomycin után), mind a napjainkban elfogadott kezelési módok és sajátságok (pl.: gemcytabin, myeloid kolónia stimuláló faktor) miatt esetlegesen kialakuló szövődményeket mérjük fel.

2. 470 HL-es betegünk adatait vizsgáltuk a második tumor (MMT) kialakulása szempontjából, 436 MMT nélküli betegből 15 esetben, a 34 MMT-s HL-es betegből kettőnél történt splenectomia. Így elmondható, hogy az opponens által is említett irodalmi adatoktól eltérően, más irodalmi adatokkal egyezően (Swerdlow AJ és mtsai, Br J Cancer 63:1006-11, 1993) betegeink körében a splenectomia nem növelte az MMT kockázatának kialakulását, bár kis esetszámunk miatt messzemenő következtetést nem vonhatunk le. Az irodalmi adatok többsége szerint azonban a korábban gyakran végzett splenectomia valóban kockázatonövelő tényező lehet az emlő tumor és secunder akut leukémia kialakulásában HL-es betegeknél.

3. A HL természetrajz változásának vizsgálatának országos kiterjesztésére alkalmas lehet az MHTT Hodgkin munkacsoport 2000-2003 között összegyűjtött 611 HL-es beteg adatbázisa. Ehhez egy évtized elteltével lehetne ismét országos adatok bekérésével komprehenzív vizsgálatot végezni. Korábbi időszakra jellemző adatokat Berényi és mtsai 1983-1987 közötti hazai felmérésnek vizsgálata szolgáltatathatná (Orv Hetil 130: 869-874, 1989). Az országos jellemzők feldolgozása folyamatosan lenne célszerű, ehhez azonban nem mindig vannak adatok és kapacitás.

4. Számos nemzetközi tanulmány is bizonyította, hogy a tünet és panaszmentes HL-es betegek gondozása során időszakos ellenőrzésre a ¹⁸FDG-PET/CT vizsgálat nem költség hatékony a jelentős ára és kis pozitív prediktív értéke miatt (Tarec El-Galaly és mtsai:

Haematologica, doi:10.3324/haematol.2011056010). Azonban nemzetközi és saját adataink alapján is relapszus gyanúja esetén a leghasznosabb, leginformatívabb és időtakarékos vizsgálat. Rebiopszia szükségessége esetén a biopszia helyét is kijelöli, illetve már a HL kiterjedtségére és esetleg a későbbi terápia hatásosságának le méréséhez is összehasonlítható alap információkat nyújt. A relapszus (esetleg második malignus folyamat) a beteg panaszai, a fizikális, egyszerűbb képalkotó és laboratóriumi vizsgálatok alapján merül fel, ekkor javasoljuk a PET/CT elvégzését.

5. Berényi, Surányi, Pálóczi és Szegedi korábbi vizsgálataikban HL-es betegek perifériás vérében akkor még az NK sejteket anti-Leu7 monoklonális ellenanyaggal határozták meg, valamint aktivitásukat NK assay során 51 Cr-val jelzett K-562 sejtvonalra kifejtett %-os citotoxicitás alapján vizsgálták (Can Immunol Immunth 21: 164-166, 1986). Az egészséges kontrollhoz képest az aktív vagy tumormentes állapotban lévő HL-es betegek NK sejtjeinek az aránya és abszolút száma is csökkent. A citotoxikus aktivitás az aktív HL-eseknél szignifikánsan, a remisszióban lévőkénél nem szignifikáns mértékben csökkent a kontrollhoz képest. Remisszióban lévő betegeink vizsgálatánál az egészséges kontrollhoz képest százalékos arányban az NK sejtek kismértékű növekedését, de abszolút értelemben számuknak a csökkenését észleltük. Az NK sejtek száma (és aktivitása is) HL-ben nemcsak a perifériás vérben, hanem a nyirokcsomóban is csökkent. A regulatív T-sejtek típusai kölcsönös (többféle) regulációs kapcsolatban állnak mind egymással, mind a Th1/Th2 és az NKT sejtekkel. Smyth és mtsainak egér kísérletei azt mutatják, hogy a $CD4^+CD25^+$ regulatív sejtek többféle módon képesek az NK-sejtek tumor ellenes aktivitását gátolni. In vitro körülmények között TGF- β függő (de, akár IL-10 független) módon gátolták a citolízist (J Immunol 176: 1582-1587, 2006). HL-es betegek perifériás vérében és nyirokcsomójában is jelentősen emelkedett $CD4^+CD25^+FoxP3^+$ sejtszám lehet az egyik oka az NK sejt szám és/vagy aktivitás csökkenésének. Szolid tumorokkal szemben saját vizsgálatunk is azt mutatta, hogy HL-ben ezen regulatív sejtek emelkedése karakterisztikus, mely az opponens által itt megjegyzett NK sejtek számának/aktivitásának eltérésének ellentmondását feloldhatja.

Végezetül még egyszer köszönöm professzor asszony munkáját és elismerő véleményét.

Debrecen, 2012. január 12.

Dr. Illés Árpád