

Válasz
Prof. Dr. Horváth Örs Péter, az MTA Orvostudományok doktora
bírálatára

Elöljáróban szeretném megköszönni Professzor Úr alapos, körültekintő bírálati munkáját. Köszönöm építő megjegyzéseit és kritikai észrevételeit. Feltett kérdéseire az alábbiakban adom meg válaszaimat:

1. Annyi a kérdésem ezzel kapcsolatban, hogy került felfedezésre, hogy egy ritka földfém ilyen kedvező hatással bír ezekre a Kupffer-sejt funkciókra?

A ritkaföldfémek ipari alkalmazása miatt már az 1950-es évektől folytak e vegyületekkel biológiai és toxicitási vizsgálatok. Véralvadásgátló és gyulladáscsökkentő hatásuk jól ismert: a Szegeden dolgozó Jancsó Miklós professzor úr kutatómunkája eredményeként kifejlesztett Phlogodym^R (Kőbányai Gyógyszergyár, Budapest) nevű klasszikus antiflogisztikus kenőcs kulcsvegyülete is ritkaföldfém (neodinium pirokathachin diszulfonát). Ebből kiindulva logikusnak tűnt, hogy ezek a vegyületek hatással lehetnek más immunkompetens sejtekre is. Későbbiekben számos kísérlet kapcsán igazolódott RES (Lázár 1973) és Kupffer-sejt gátló hatásuk (Husztik E, Párducz A, Lázár G 1980).

2. Továbbá érdekelne, hogy ez egy immunszuppresszív hatásnak is felfogható és nincs-e káros mellékhatása annak, hogy a Kupffer-sejt működést bénítjuk, vagy a tevékenységeit mérsékeljük?

Minden immunszuppresszív hatású szer használata nagy óvatosságot igényel (ld. szteroid kezelés alkalmazása septicus sokkban), mely különösen igaz a GdCl₃-ra. Szelektív Kupffer-sejt gátló hatását az alkalmazást követően legalább egy hétig kifejti és ezt jelen tudásunk szerint fel sem tudjuk függeszteni. A máj fagocita rendszerének bénításával párhuzamosan megnő a lép immunfunkciója (korábbi vizsgálatainkban igazoltuk). Ismert a GdCl₃ mérsékelt hepatotoxikus hatása is. A doktori disszertációban nem szereplő, idén publikált vizsgálatunkban azt is kimutattuk (Ábrahám, Lázár Life Science 2012), hogy az elzáródásos sárgaságban észlelt jótékony hatása mellett mérsékelten növeli a lipidperoxidációt és DNS károsodást eredményez. Mindezen hatások mellett a GdCl₃ a gyulladásos válaszreakciót erőteljesen gyengíti, azonban nehezen megítélhető, hogy erre milyen mértékben és időtartamban van szükség pl. a sepszis kezelésében.

Mint ahogy az endotoxin ellenes ellenanyag (HA1-A) és az aktivált protein C (Xigris) sem vált be csodaszerként, így önmagában a GdCl₃ sem valószínű, hogy megoldja a sepszis terápiáját.

3. A kísérletek óta eltelt időben gyógyszerként alkalmazásra került e már ez a kísérletekben kiválóan megfelelt vegyület?

A klinikai gyakorlatban az extracellularis eloszlású Gd-tartalmú kontrasztanyagok alkalmazása ismert, mely nem függ össze a vegyület immunmoduláló hatásával. A kontrasztanyagot elsősorban MR vizsgálatok során használják, ahol a képképzés kapcsán a ritkaföldfém komplex fokozza a T1 időt, melynek révén ahol nagyobb koncentrációban van jelen a jelintenzitás fokozható (pl. erek, parenchymás szervek, vaszkularizált léziók).

GdCl₃ egyéb klinikai alkalmazásáról nem tudunk. A Kupffer-sejtek fiziológiás és kóros működésének vizsgálatára viszont világszerte a legelfogadottabb módszer. Szinte naponta jelennek meg a GdCl₃ használatával kapcsolatos közlemények, mely jelzi, hogy előbb vagy utóbb sokoldalú klinikai alkalmazása is valósággá válhat.

4. Hol látja a szteroid kezelés helyét a szeptikus sokkban és az akut pancreatitisben?

A kortikoszteroidok alkalmazása sokk- és stressz-állapotokban több évtizede nyitott kérdés. Más kutatócsoportok megfigyeléseivel összhangban igazoltuk, hogy az endogén glükokortikoid hormonoknak kiemelkedő szerepe van mind az endotoxin, mind pedig a szeptikus sokkal szembeni rezisztencia fenntartásában (Lázár és mtsa 1992). Szeptikus/endotoxin sokkban a betegek egy részénél relatív mellékvese elégtelenség figyelhető meg. Ebben a rossz prognózisú betegcsoportban a szérum kortizol szint alacsony, vagy a kortikotropin indukálta szérum kortizol szint emelkedése elmarad a várttól. Szeptikus sokkban a szteroid kezelésnek alapvetően két fontos támadáspontja van: egyrészt a vazomotor tónus fokozása révén jótékonyan befolyásolja a hypotóniát (sokkot), másrészt az immunszuppresszív hatása révén mérsékli a szervezet hyperaktív immunológiai válaszát (SIRS) a fertőzésre. A 80-as években alkalmazott nagy dózisú szteroid terápia nem vált be, elsősorban az elhúzódó immunszuppresszív mellékhatás miatt. Jelenleg a klinikai gyakorlatban a folyadék terápiára és vasopresszorokra nem reagáló szeptikus sokkos állapotokban javasolják az alacsony dózisú (200-300 mg/nap) szteroid (hydrocortison) kezelést (Surviving sepsis campaign Intensive Care Med, 34 (1) (2008 Jan), pp. 17–60). Egyértelműen jótékony a keringés stabilizálásában, azonban a túlélésre kifejtett hatása továbbra is bizonytalan. Több prospektív klinikai tanulmány befejezése várható a közeljövőben (pl. Australian ESCAPE trial (Evaluation in Sepsis of Corticosteroids and Placebo), melyek választ adhatnak ezekre a nyitott kérdésekre.

Hasnyálmirigy-gyulladásban is hasonló kórélettani megfontolások támogatják a szteroid kezelés elvi alkalmazását (elsősorban a korai gyulladásos válaszreakció csökkentése). A klinikai gyakorlatban viszont nem elfogadott akut hasnyálmirigy-gyulladásban szteroidok adása. A jótékony hatást támogató kísérletes vizsgálatokban a pancreatitis indukciójával egyidejűleg, illetve közvetlenül azt követően alkalmazták a glükokortikoid vegyületeket. Mindezek alapján teljesen logikusnak tűnt ERCP-t

követő hasnyálmirigy-gyulladás megelőzésére alkalmazni a szteroid kezelést. Voltak olyan klinikai vizsgálatok, melyek támogatták a szteroid kezelés hatásosságát (Weiner és mtsai 1995, Kwanngern és mtsai 2005), míg több prospektív randomizált vizsgálat ezt nem erősítette meg (De Palma és Catanzano 1999, Budzynska és mtsai 2001, Sherman és mtsai 2003). A két legfrissebb meta-analízis (Bai és mtsai 2008, Zehng és mtsai 2008) is úgy foglal állást, hogy a szteroid kezelés nem csökkenti a poszt ERCP-s pancreatitis kialakulását.

5. „Emiatt óvatosan kell kezelni a műtéti indikációt és csak olyan helyeken szabad ezt végezni, ahol a szövődmények ellátására is lehetőség nyílik. Ilyen a szegedi Sebészeti Klinika is, ahol 3 esetben végeztek reoperációt késői szövődmény miatt és el tudom képzelni, hogy nem volt könnyű megoldani a recidív Zenker diverticulumot endoscopos diverticulostomia után. Tekintettel arra, hogy a nyitott műtét is biztonságos, hazánkban a korai hazabocsátás kimutatható előnyökkel nem jár (ha csak az nem, hogy az idősebb betegeknél a posztoperatív szakban zavartság léphet fel), emiatt a módszer nagyon kritikus bevezetésével értenék csak egyet. Mindenesetre úttörő, jó beavatkozásnak tartom és a hazai tapasztalat a műtéti indikáció felállításában itthon is segítséget nyújt.

Kérdésem, hogy thoracoscopos behatolást végzik-e mindkét oldalról, vagy csak jobb oldalról függetlenül attól, hogy a diverticulum szájadéka merre néz?

Köszönöm Professzor úr kritikai észrevételeit és tanácsait, melyek a nyelőcső diverticulumok minimálisan invazív sebészi kezelésére vonatkoznak.

Zenker diverticulum kezelésében az endoscopos diverticulostoma végzést szelektíven alkalmazzuk, és valóban azt gondoljuk, hogy a módszer nem helyettesíti a jól bevált klasszikus, nyitott eljárást. Kicsi (<3 cm), illetve túl nagy (>5 cm) diverticulumoknál nem érdemes alkalmazni, mivel a kisebb méretűeknél nem mindig sikerül a felső nyelőcső sphincter átvágása, ezért a nyelészavar megmaradhat, míg nagy diverticulumok esetén a diverticulum alja továbbra is fenntarthatja a visszacsorgást. A reoperált eseteinkben a túl kicsi diverticulum, illetve az inkomplett izom átvágás jelentette a problémát. A később elvégzett nyitott műtét szerencsére nem jelentett technikai gondot, feltehetően azért, mert az endoscopos műtét nem okozott a nyelőcső környezetében semmilyen szöveti reakciót.

Volt alkalmam meghallgatni az ISDE 13. kongresszusán a nyitott és az endoscopos technika alkalmazásával kapcsolatos első prospektív összehasonlító tanulmány eredményeit (Mario Costantini). A szövődmények aránya a nyitott csoportban volt magasabb (12,6 % vs 4,2 %), míg a recidíva szignifikánsan alacsonyabb.

A nyelőcső középső harmadi diverticulumainak kezelésében viszonylag kevés a tapasztalatunk. Betegeinknél jobbra tekintő diverticulumokat találtunk és ezért alkalmaztuk a jobb oldali thoracoscopos behatolást.

6. Egyetlen problémát okozhat az anesztéziának, még pedig azt, hogy vérnyomásesést okozva a vérnyomásesés kompenzálása két módon történhet: volumenbevitellel, vagy pedig vasoconstrictor szerek adásával. Ezek egyike sem igazán javasolt gyomorral történő nyelőcsőpótlás után, emiatt az aneszteziológus gyakorlata nagyon fontos a korai szövődmények elkerülésében. Ugyanis a folyadék túlzott bevitele tüdőszövődményhez vezethet, a vasoconstrictor szerek pedig ellenkezőleg hatnak mint a thoracalis epiduralis érzéstelenítés. Kérdésem, hogy gyakorlatukban ezt a nehéz kérdést hogyan oldják meg?

A felvetett probléma nagy kihívást jelent az altató team számára. Áttekintve az elmúlt évek műtéteit, a szegedi gyakorlatban az volt a tapasztalat, hogy a jól pozicionált epidurális anesztézia ritkán okoz jelentős vérnyomásesést. Amennyiben ez bekövetkezik, az első lépés a visszafogott volumenpótlás (HES, krisztalloid), ha mindezek mellett a MAP 60 Hgmm alá csökken, akkor jön szóba vasoconstrictor gyógyszerek adása (bólus ephedrin).

7. Nem érthető a 126. oldalon az a mondata, hogy „A gyomor csövesítése az intramucosalis pH drámai csökkenését, 7,42 és 7,29 kiindulási értékről 7,12 és 7,13-ra idézte elő a csőgyomor proximális harmadában mindkét kísérleti állatcsoportban” nem érthető, mert a 43. ábrán és a beteganyag fejezetben sem tesz említést két csoportról.

Az anyag és módszer fejezetében nem került részletes ismertetésre kísérleti protokollunk. Valójában két csoportot képeztünk: az első csoportban csak csövesítés történt, míg a második csoportban csövesítés és epidurális anesztézia (bupivacain) alkalmazása. Sajnálatos módon nem megfelelő ábra (43.) került a disszertációba. A többi kísérleti eredményt összegző ábra (40, 41, 42, 44.) megfelelő és a két csoport közötti összehasonlítás alapján készült.

8. Kérdésem az, hogy amennyiben Barrett oesophagust találnak reflux nélkül és ez egy véletlen vizsgálat során derül ki, mi a terápiás taktikájuk, különösen, ha azt vesszük figyelembe, hogy a szövettan esetleg intestinalis metaplasziát igazol? Az utánvizsgálatok során azt látták, hogy nagyobb számban jött létre regresszió Barrett oesophagusban, mint progresszió, tehát a fundoplicatio preventív daganat megelőző beavatkozásnak is tekinthető. Azt nem értem, hogy a fundus metaplasia négy esetben cardia metaplasziává alakult át és ezt progresszióknak értékeli. Megerősítik, hogy a Nissen fundoplicatio akár primeren indikált lehet panaszok mellett fellépő Barrett oesophagus esetén. Az utánvizsgálatok igényesek, körültekintően megszervezettek voltak. Kérdésem az, hogy az a kevés beteg, akik nem voltak elégedettek a műtét eredményével, azok a refluxos panaszok megmaradása vagy a postfundoplicatiós panaszok megjelenése miatt voltak elégedetlenek. A X.C táblázatban nyilván a savas expozíció percben van megadva, míg az 5 percnél hosszabb refluxok száma az darabszám. Ez nincs a táblázatban jelölve.

A Szegeden, és véleményem szerint a legtöbb helyen az országban, a betegek elsődlegesen gasztroenterológushoz fordulnak panaszukkal, így zömmel ők döntenek a választandó kezelést illetően. Ez szolgálhat magyarázatként, hogy a Barrett nyelőcsővel operált betegeink viszonylag hosszú PPI kezelésben részesültek (20+2,7 hónap) a műtétet megelőzően. Olyan betegünk nem volt, akinél az intesztinális metaplasia refluxos panaszok nélkül jelentkezett. Természetesen a kérdés nagyon aktuális, hiszen több „population based” felmérés azt mutatja, hogy a Barrett nyelőcsőves betegek jelentős százalékában nincsenek jelen refluxos tünetek és vannak olyan betegek, akiknél objektív vizsgálmódszerekkel (Ph-metria) sem lehet refluxot igazolni.

Véleményünk szerint a fundus típusú metaplasiából a corpus típusú metaplasiába való átalakulást nem kell feltétlenül progresszióknak tekinteni. Egyrészt a Barrett nyelőcső megjelenésében heterogén (egyszerre lehet jelen intesztinális metaplasia, fundus illetve cardia típusú metaplasia is), másrészt bármennyire is precíz és többszörös az endoscopos mintavétel, mégsem tudunk minden részletet szövettanilag feltérképezni. A megfogalmazást azért alkalmaztuk, mert jelen tudásunk szerint az elképzelt patológiai átalakulás ilyen fokozatokon keresztül jöhet létre.

A kezeléssel elégedetlen betegek közül kettőnek a műtét után a funduplicatióval összefüggő panasza alakult ki (dysphagia), míg egy betegnél a megmaradt refluxos panaszok jelentették a problémát.

Az X.C táblázatban valóban hiányzik a magyarázat, a savas expozíció percben van megadva, míg az 5 percnél hosszabb refluxok száma az darabszám.

9. A legtöbb szerző azt veti fel, hogy az az igazságos, ha a neoadjuváns kezelés előtti stádiumot hasonlítjuk össze a nem kezelt stádiumával. A beteganyag viszonylag kis mérete nyilván nem ad lehetőséget nagyobb tanulások levonására. Valószínűleg az első kedvezőtlen tapasztalatok miatt csökkentették le a radioterápiás dózist 27,5 Gray-re, ami egyetlen egy protokollban sem szerepel. Nyilván a pulmonális szövődmények elkerülése érdekében csökkentették ilyen alacsonyra a dózist.

Egyetértve a Bírálóval, az összehasonlítás akkor korrektebb, ha a neoadjuváns kezelés előtti stádiumot hasonlítom össze a nem kezelt stádiumával. A problémát csak fokozza, hogy milyen stádiumokat vegyünk alapul az összehasonlítás során? Klinikai vagy patológiai stádiumot? A neoadjuváns kezelést megelőző stádium csak klinikai lehet, ami sajnos nem pontos.

Neoadjuváns kezelés kapcsán a 90-es években publikált klinikai vizsgálatok eredményei alapján alacsonyabb dózist alkalmaztunk.

(Le Prise E, Etienne PL, Meunier B, et al. A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. Cancer. 1994 Apr 1; 73(7):1779-84.

Hoff SJ, Stewart JR, Sawyers JL, et al. Preliminary results with neoadjuvant therapy and resection for esophageal carcinoma. Ann Thorac Surg. 1993 Aug; 56(2):282-6.)

Az ekkor elérhető technikai feltételek, a 2D tervezés, az egyszerűbb, kevésbé szelektív technikák miatt, és természetesen a mellékhatások elkerülése céljából ez biztonságos, de már hatékony dózissnak számított. Az elmúlt időszakban az SZTE Onkológiai Klinika is áttért a 3D tervezésre, ennek és a korszerű lineáris gyorsítóknak segítségével a mellékhatások csökkenthetők, míg a sugárdózis emelhető volt.

Még egyszer köszönöm Professzor Úrnak, hogy elvállalta a disszertációm bírálatát és időt fordított értékelésére. Hálás vagyok, hogy támogatja munkám védelemre bocsátását.

Szeged, 2012. november 26.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Lázár György', with a stylized, flowing script.

(Dr. Lázár György)